

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
Abteilung für Klinische Andrologie
- Chefärztin: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch -

**Fertilitätspotenzial von 453 männlichen onkologischen und nicht-onkologischen
Patienten nach Abschluss einer gonadotoxischen Therapie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von Sander, Ines

aus Thuine

2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Gerald Pühse

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Centrum für Reproduktionsmedizin – Abteilung für Klinische Andrologie
- Chefärztin: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch -
Referent: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Gerald Pühse

Zusammenfassung

Fertilitätspotenzial von 453 männlichen onkologischen und nicht-onkologischen Patienten nach
Abschluss einer gonadotoxischen Therapie

Ines Sander

Durch eine Erkrankung und deren Therapie, die gonadotoxische Substanzen beinhaltet, kann die Fertilität eines Mannes eingeschränkt oder im Sinne einer Azoospermie geschädigt werden. Die Arbeit versucht zu verdeutlichen, für welche Krankheitsbilder bzw. Therapieprotokolle eine Kryokonservierung von Spermien als Zeugungsreserve durch ein schlechtes Outcome bzgl. der Fertilität wichtig ist bzw. wann eine Erholung der Spermatogenese wahrscheinlich ist.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 1297 männlichen Patienten, die das Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie des Universitätsklinikums Münster zwischen 1983 und 2009 zur Kryokonservierung von Spermien vor Beginn einer potenziell gonadotoxischen Therapie aufsuchten, ausgewertet. Von 453 Patienten, und damit dem bisher größten Kollektiv zu diesem Thema, liegen Kontrollergebnisse nach Abschluss der jeweiligen Therapie vor.

Es wurden Patienten mit Hodentumoren, Lymphomen, Leukämien, Sarkomen, nicht-malignen Erkrankungen sowie sonstigen malignen Tumoren untersucht. Bei 25,83 % des Gesamtkollektivs war in den Kontrolluntersuchungen 5 – 206 Monate später eine Azoospermie festzustellen. Am häufigsten war dieser Anteil mit 43,75 % bei den Sarkompatienten, gefolgt von den Patienten mit einer Leukämie (37,50 %) und einem Lymphom (32,80 %). Auffällig war bei Letzteren, dass Patienten, die das Zytostatikum Procarbazin erhielten, in 55,56 % der Fälle azoosperm blieben. Weniger häufig trat eine Azoospermie bei Hodentumorpatienten (18,80 %), Männern mit nicht-malignen Erkrankungen (16,67 %) und Patienten mit anderen malignen Tumoren mit einem Anteil von 15,00 % auf. Eine normale Spermienkonzentration von mehr als 20 Mio./ml Ejakulat war mit einem Anteil von 41,7 % am häufigsten bei den Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen zu messen. Es folgen die Lymphompatienten (32,0 %), die Hodentumorpatienten (26,8 %) und solche mit sonstigen Malignomen (20,0 %). Am schlechtesten ist das Ergebnis im Bezug auf die Fertilität bei den Männern einer Leukämie (10,0 %) und mit einem Sarkom, wo eine Normozoospermie bei nur 3,1 % der Patienten nachweisbar war. Als mögliche Prädiktoren für eine Azoospermie erwiesen sich die prätherapeutische Spermienkonzentration, der FSH-Wert, der BMI, das Hodenvolumen und die Durchführung einer Chemo- oder Strahlentherapie.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Fertilitätspotenzial von 453 männlichen onkologischen und nicht-onkologischen Patienten nach Abschluss einer gonadotoxischen Therapie

im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
- Abteilung für Klinische Andrologie -
der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

unter der Anleitung von
Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Osnabrück, 21.01.2014

Ines Sander

*Für meine Eltern,
die mich immer unterstützen.*

Danke.

Inhaltsverzeichnis

Widmung.....	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Symbolverzeichnis.....	X
1. Einleitung.....	1
1.1 Zielsetzung der Arbeit.....	1
1.2 Onkologische Erkrankungen und deren Therapie.....	3
1.2.1 Hodentumoren.....	3
1.2.2 Lymphome.....	4
1.2.2.1 Hodgkin-Lymphome.....	4
1.2.2.2 Non-Hodgkin-Lymphome.....	6
1.2.3 Leukämien.....	9
1.2.3.1 Akute Leukämien.....	9
1.2.3.2 Chronische Leukämien.....	12
1.2.4 Sarkome.....	14
1.2.4.1 Osteosarkome.....	14
1.2.4.2 Ewing-Sarkome.....	15
1.2.4.3 Weichteilsarkome.....	16
1.2.5 Nicht-onkologische Krankheitsbilder.....	17
1.2.6 Sonstige Malignome.....	18
1.3 Kryokonservierung von Spermien.....	19
2. Material und Methoden.....	20
2.1 Patientenkollektiv.....	20
2.2 Diagnostische Verfahren.....	22
2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	22

2.2.2 Blutproben: Blutbild, Tumormarker und Hormonanalyse	23
2.2.3 Bestimmung von Ejakulatparametern	24
2.3 Kryokonservierung.....	26
2.4 Einteilung und Zusammenfassung von Therapiemethoden	27
2.4.1 Hodentumoren.....	28
2.4.2 Lymphome	29
2.4.3 Leukämien.....	30
2.4.4 Sarkome.....	30
2.4.5 Nicht-onkologische Krankheitsbilder.....	31
2.4.6 Sonstige Malignome.....	31
2.5 Statistische Analyse.....	32
2.6 Ethikvotum.....	32
3. Ergebnisse	34
3.1 Allgemeines.....	34
3.2 Hodentumoren.....	37
3.3 Lymphome	44
3.4 Leukämien.....	49
3.5 Sarkome.....	52
3.6 Sonstige Malignome.....	55
3.7 Nicht-onkologische Krankheitsbilder	59
4. Diskussion	63
4.1 Allgemeine Erkenntnisse.....	64
4.2 Outcome in Abhängigkeit von der Erkrankung	66
4.3 Outcome in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie.....	69
4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	76
Literaturverzeichnis.....	80
Danksagung.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gonadotoxisches Risiko einiger Zytostatika	2
Abb. 2: Patientenkollektiv der Studie	22
Abb. 3: Normwerte für die Ejakulatanalyse nach WHO-Richtlinien (WHO 1999).....	26
Abb. 4: Aufteilung der Patienten nach Diagnosen	34
Abb. 5 Durchgeführte Therapiemodalitäten.....	35
Abb. 6: Ergebnisse der Ejakulatanalysen nach Therapieende für das gesamte Patientenkollektiv	36
Abb. 7: Häufigkeitenverteilung der durchgeführten Zyklen nach dem PEB-Schema	38
Abb. 8: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem Hodentumor	39
Abb. 9: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Hodentumorpatienten insgesamt	39
Abb. 10: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Hodentumorpatienten differenziert nach Seminom und Nicht-Seminom	40
Abb. 11: Bestrahlung und Azoospermie bei den Hodentumorpatienten insgesamt (absolute Zahlen)	41
Abb. 12: Bestrahlung und Azoospermie: Aufteilung in Seminome und Nicht-Seminome (absolute Zahlen)	41
Abb. 13: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit Hodentumoren vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post).....	42
Abb. 14: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit Hodentumoren vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post).....	43
Abb. 15: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit Hodentumoren vor bzw. nach der Therapie.....	43
Abb. 16: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem Lymphom	45
Abb. 17: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Lymphompatienten.....	45
Abb. 18: Ejakulatanalyseergebnisse nach Therapie mit Procarbazin.....	46
Abb. 19: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit Lymphomen vor bzw. nach der Therapie.....	46
Abb. 20: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit Lymphomen vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post).....	47

Abb. 21: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit Lymphomen vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post).....	48
Abb. 22: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einer Leukämie.....	49
Abb. 23: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Leukämiepatienten	50
Abb. 24: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit einer Leukämie vor bzw. nach der Therapie.....	51
Abb. 25: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit einer Leukämie vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post).....	51
Abb. 26: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit einer Leukämie vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post).....	51
Abb. 27: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem Sarkom	52
Abb. 28: Ejakulatanalysewerte nach Therapieabschluss bei Patienten mit einem Sarkom.....	53
Abb. 29: Azoospermie nach Therapieabschluss bei den Patienten mit einem Sarkom.....	53
Abb. 30: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit einem Sarkom vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post).....	54
Abb. 31: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit einem Sarkom vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post).....	54
Abb. 32: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit einem Sarkom vor bzw. nach der Therapie.....	55
Abb. 33: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem sonstigen Malignom	56
Abb. 34: Ejakulatanalysewerte nach Therapieabschluss bei Patienten mit sonstigen Malignomen.....	57
Abb. 35: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit sonstigen Malignomen vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post).....	58
Abb. 36: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit sonstigen Malignomen vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post)	58
Abb. 37: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit sonstigen Malignomen vor bzw. nach der Therapie	58
Abb. 38: Zusammenfassung nicht-onkologische Erkrankungen.....	59
Abb. 39: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post).....	60
Abb. 40: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post).....	60

Abb. 41: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen vor bzw. nach der Therapie	61
Abb. 42: Spermigrammergebnisse nach Therapie (Angaben in %).....	62
Abb. 43: Gonadotoxisches Risiko einiger Zytostatika	70

Abkürzungsverzeichnis

ABL	Abelson Murine Leukemia
abs.	absolute
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ÄKWL	Ärztelkammer Westfalen-Lippe
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AJCC	American joint Commission on Cancer
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Anti-T-Lymphozyten-Globulin
BCNU	Bis-Chloroethyl-Nitroso-Urea
BCR	Breakpoint cluster region
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin (= Vincristin), Procarbazine, Prednisolon
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CeRA	Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Oncovin (= Vincristin), Prednison
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	chronische myeloische Leukämie
C-MOPP-R	Cyclophosphamid, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednison, Rituximab
COPP	Cyclophosphamid, Oncovin (= Vincristin), Procarbazine, Prednisolon
COSS	Cooperative Osteosarcoma Study
d	Tag
DGKL	Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Dr.	Doktor
ehem.	ehemaliges/ehemalige

VIII

ESchG	Embryonenschutzgesetz = Gesetz zum Schutz von Embryonen
et al.	et alii, et aliae
EURAMOS	The European and American Osteosarcoma Study Group
EURO-	EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups
E.W.I.N.G.	
e. V.	eingetragener Verein
evtl.	eventuell
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
g	Konstante der Schwerebeschleunigung
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
ggf.	gegebenenfalls
g/l	Gramm pro Liter
Gy	Gray
HAM	Hochdosis ARA-C (Cytarabin), Mitoxantron
hCG	humanes Choriongonadotropin
IBM	International Business Machines Corporation
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaboration Group
insbes.	insbesondere
i. v.	intravenös
IVF	in-vitro Fertilisation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KMT	Knochenmarktransplantation
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
m ²	Quadratmeter
med.	medicinae
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MOPP	Mechlorethamin, Oncovin (= Vincristin), Procarbazin, Prednison
mU	Milliunits
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen

nmol/l	Nanomol pro Liter
o. g.	oben genannt
OP	Operation
p	probability
pH	pondus Hydrogenii
Ph	Philadelphia-Chromosom
pmol/l	Picomol pro Liter
p. o.	per os
Priv.	Privates
Prof.	Professor
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RiLiBäk	Richtlinien der Bundesärztekammer
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences/Superior Performing Software System
TAD	Thioguanin, ARA-C (Cytarabin), Daunorubicin
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TIN	testikuläre intraepitheliale Neoplasie
u. a.	unter anderem
U/l	Units pro Liter
Univ. Prof.	Universitätsprofessor
VAC	Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid
VAI	Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

Symbolverzeichnis

α	alpha
β	beta
μ	mikro
®	eingetragene Marke
$>$	größer
$<$	kleiner
\geq	größer oder gleich
\leq	kleiner oder gleich
%	Prozent
/	pro

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

„Es kommt nicht darauf an, dem Leben mehr Jahre zu geben, sondern den Jahren mehr Leben zu geben.“

(Alexis Carrel, Französischer Chirurg und Nobelpreisträger, 1873-1944)

Die Diagnose einer onkologischen Erkrankung trifft die meisten Menschen aus heiterem Himmel und völlig unvorbereitet. Je nach Stadium und Prognose gehen den Betroffenen verschiedenste Dinge durch den Kopf und jeder setzt sich eigene Prioritäten. Man beginnt, sein Leben zu reflektieren, viel zu organisieren und auch über das richtige weitere Vorgehen muss sorgsam nachgedacht werden. Der Patient wird also gezwungen, sich in relativ kurzer Zeit wichtige Gedanken zu machen und entsprechende Entscheidungen zu treffen. Diese Gedanken kreisen in erster Linie um die Zukunft des Einzelnen. Dabei geht es den Erkrankten zunächst selbstverständlich um das persönliche Überleben und die Chance, die Krankheit gänzlich zu besiegen, aber es sollten auch langfristige Pläne berücksichtigt werden.

Es ist verständlich, dass einige Betroffene in einer solchen Situation ggf. nicht primär über einen eventuellen späteren Kinderwunsch nachdenken. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn der Patient noch sehr jung ist und sich noch gar nicht mit der Familienplanung beschäftigt hat bzw. beschäftigen musste. Oder wenn der Patient sich zum Zeitpunkt der Diagnose in keiner festen Partnerschaft befindet, sodass der Wunsch, Vater zu werden, noch in weiter Ferne liegt. Aber es ist genau dieser kurze Zeitraum zwischen Diagnosemitteilung und Beginn einer onkologischen Therapie, in dem die Entscheidung getroffen werden muss, ob für eine eventuelle spätere Zeugungsreserve vorgesorgt werden soll oder nicht. Hierzu ist es möglich, Spermien des Betroffenen nach Kryokonservierung als Zeugungsreserve zu lagern. Der Patient gibt sein Ejakulat ab oder man nutzt, beispielsweise beim Vorliegen einer Verschluss-Azoospermie oder einer retrograden Ejakulation, Hodengewebe, das operativ durch Testikuläre Spermienextraktion (TESE) gewonnen wurde. Diese Möglichkeiten sollten jedem Patienten vor Beginn einer potenziell fertilitätseinschränkenden Therapie angeboten und mit ihm gemeinsam gründlich überlegt werden. Wenn der Patient dann nach erfolgreichem Abschluss einer onkologischen Therapie, wie z. B. einer Chemo- oder Strahlentherapie, einen Kinderwunsch hat, aber seine Spermatogenese therapie- oder krankheitsbedingt beeinträchtigt ist, sodass eine spontane Schwangerschaft nicht eintritt, kann das Depot mit den kryokonservierten Spermien für den Versuch einer assistierten

Reproduktion genutzt werden. So ist es auch für Patienten, deren Spermienbildung dauerhaft geschädigt bleibt, möglich, leibliche Kinder zu bekommen.

Es ist bislang im Einzelfall nicht vorauszusagen, ob das Fertilitätspotential eines Patienten permanent gestört bleibt oder sich eine Erholung einstellt. Aber für viele Patienten bedeutet die Gründung einer eigenen Familie ein Stück Lebensqualität, das ihnen genommen wird, wenn sie unfruchtbar werden und bleiben. Genau aus diesem Grund ist es sehr wichtig, die Möglichkeiten der Kryokonservierung offen anzusprechen und anzubieten und nicht darauf zu verzichten, um den Patienten möglicherweise in seiner Situation nicht auch noch mit Dingen zu belasten, die nicht unmittelbar mit seiner Genesung in Verbindung stehen. Es bedeutet unter Umständen für den Patienten im Nachhinein eine größere Belastung, wenn ihm diese Möglichkeit nicht gegeben wurde und er deshalb keine eigenen Kinder haben kann. Daher sollte immer deutlich gemacht werden, dass es diese Alternative zur Erhaltung des Zeugungspotenzials gibt.

Die vorliegende Studie soll dazu dienen, in Zukunft besser abschätzen zu können, ob bestimmte Arten von Krebs schädlicher für die Fertilität sind als andere bzw. ob bestimmte Therapieschemata die Spermienqualität und –quantität mehr beeinflussen als andere. So gelten bspw. einige Zytostatika als gonadotoxischer als andere. Die folgende Tabelle soll einen Überblick darüber geben:

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Geringes Risiko
Alkylantien Busulfan Carmustin (BCNU) Chlorambucil Chlormethin Cyclophosphamid Ifosfamid Lomustin (CCNU) Melphalan Procarbazin	Doxorubicin Platin-Analoga Carboplatin Cisplatin	Antibiotics Bleomycin Dactinomycin Antimetabolite Methotrexat Mercaptopurin 5-Fluoruracil Podophyllotoxin Asparaginase Vincaalkaloide Vincristin Vinblastin

Abb. 1: Gonadotoxisches Risiko einiger Zytostatika (eigene Darstellung in Anlehnung an Brydøy et al. 2007 und Jahnukainen et al. 2011)

In Rahmen dieser Arbeit soll herausgearbeitet werden, ob und in welchem Ausmaß die Fertilität von Patienten, die sich einer möglicherweise gonadotoxischen Therapie unterziehen müssen, dauerhaft geschädigt bleibt. Hierzu wurden die Daten von 1295 Patienten ausgewertet, die im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster Spermien bzw. Hodengewebe zur Zeugungsreserve haben kryokonservieren lassen.

1.2 Onkologische Erkrankungen und deren Therapie

1.2.1 Hodentumoren

Bei erwachsenen Männern repräsentieren Hodentumoren nur ca. 1 % aller malignen Neoplasien. Sie treten allerdings mit einem Gipfel in der Altersgruppe zwischen 15 und 35 Jahren auf (Mikuz 2004). Unter dem Begriff Hodentumoren wird eine Gruppe von meist malignen, aber z. T. auch benignen Tumoren der Hoden zusammen gefasst. Eine grobe Einteilung kann man in Keimzelltumoren und Stromatumoren vornehmen. Der Hauptanteil fällt mit etwa 95 % in die Kategorie Keimzelltumoren (Bosl und Motzer 1997). Eine weitere Unterteilung der Keimzelltumoren erfolgt dann in Seminome mit etwa 40 % und Nicht-Seminome mit ca. 60 %. Bei den nicht-germinativen Tumoren unterscheidet man Leydig-Zell-Tumoren, die 3 % aller Hodentumoren darstellen, sowie Sertoli-Zell-Tumoren, Mischformen aus diesen beiden Stromatumoren und Granulosa-Zell-Tumoren, die ebenso wie die Sertoli-Zell-Tumoren nur sehr selten vorkommen (Schmelz und Albers 2006).

Zur Therapie wird zunächst eine Orchiektomie des befallenen Hodens durchgeführt. In besonderen Fällen kann bei früh entdeckten Neoplasien und noch nicht stattgefundenener Metastasierung organerhaltend operiert werden. Dies macht z. B. bei einem betroffenen Einzelhoden Sinn. Das anschließende Vorgehen richtet sich nach Tumorart und Stadium der Erkrankung. Patienten mit einem Tumor im Stadium I erhalten oft außer der Ablatio testis, der operativen Entfernung des betroffenen Hodens, einen Zyklus Carboplatin-Chemotherapie oder gar keine weitere Therapie im Rahmen eines wait-and-see-Vorgehens. Fortgeschrittenere Hodenkarzinome im Stadium II und III sowie extragonadale Keimzelltumoren werden in der Regel mit drei bis vier Zyklen einer Polychemotherapie nach dem PEB-Schema behandelt (Aparicio et al. 2011). Hierbei werden Cisplatin (P), Etoposid (E) und Bleomycin (B) nach einem speziellen Schema verabreicht (Cisplatin: 20 mg/m² an Tag 1-5, Etoposid: 100 mg/m² an Tag 1-5, Bleomycin 30 mg als Bolus an den Tagen 1, 8, 15). Wegen der Lungenschädigung durch Bleomycin kann dieses bei Leistungssportlern oder Patienten mit ohnehin vorgeschädigter Lunge gegen Ifosfamid (PEI-Schema) ausgetauscht werden. Dieses Vorgehen birgt allerdings den Nachteil, dass Ifosfamid schädlicher für die Spermatogenese ist als Bleomycin, und dass häufiger über sekundäre Leukämien, insbesondere die AML, berichtet wird (D'Adamo 2011, Longhi et al. 2003). Es ist also eine gründliche Abwägung des therapeutischen Vorgehens indiziert.

Weiterhin ist zu beachten, dass Seminome im Gegensatz zu Nicht-Seminomen strahlensensibel sind und daher auch durch eine geeignete Bestrahlung kurativ behandelt werden können. Meist

werden die paraaortalen Lymphabflusswege oder, im Falle einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN), der kontralaterale Hoden bestrahlt.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Überlebensraten durch die verschiedenen Therapieformen in den letzten Jahrzehnten erheblich gestiegen sind. Es ist allerdings zu unterscheiden, welche Tumorart vorliegt. Seminome sind mit durchschnittlich 15 – 35 % weniger häufig bei Diagnosestellung metastasiert als die Nicht-Seminome mit 60 – 70 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate hängt vom Tumorstadium ab. Nach der IGCCCG, der International Germ Cell Cancer Collaborative Group, unterteilt man in Tumoren mit einer guten Prognose, deren 5-Jahres-Überlebensrate 90 % beträgt, solche mit einer mittleren Prognose und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % und schließlich Tumoren mit einer schlechten Prognose und einem durchschnittlichen 5-Jahres-Überleben von 50 %. Die Zugehörigkeit zu den entsprechenden Gruppen hängt u. a. vom Vorliegen viszeraler Metastasen und der initialen Tumormarkererhöhung ab (Krege et al. 2008).

1.2.2 Lymphome

Im Patientenkollektiv befinden sich sowohl Patienten mit Hodgkin-Lymphomen als auch solche mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Lymphome sind Tumoren des lymphatischen Systems und gehen somit direkt aus den lymphatischen Zellen hervor. Dazu gehören die Zellen der Lymphknoten, der Milz und generell die B- und T-Zellen. Lymphome können sowohl benigne als auch maligne sein. Die Stadieneinteilung dieser beiden Lymphom-Unterformen beruht auch heute noch auf der Ann-Arbor-Klassifikation von 1971, die die Lymphome nach ihrer Ausbreitung im Körper unterteilt (Herold 2009).

1.2.2.1 Hodgkin-Lymphome

Das maligne Hodgkin-Lymphom geht von B-Lymphozyten aus dem Keimzentrum von Lymphknoten aus. Es tritt mit einer Inzidenz von drei pro 100.000 Neuerkrankungen pro Jahr auf und betrifft Männer mit einem Verhältnis von drei zu zwei etwas häufiger als Frauen. Auch hier findet sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr und damit so früh im Leben der Patienten, dass eine auf die Krankheit folgende Fertilitätseinschränkung unter Umständen gravierend wäre. Ein zweiter Gipfel ist nach dem 65. Lebensjahr beschrieben (Engert (o. J.)).

Durch die Fortschritte der Therapiemöglichkeiten ist das Hodgkin-Lymphom heute relativ gut behandelbar. Es können ca. 80 % der Patienten in eine komplette Remission gebracht werden. Je geringer das Tumorstadium, desto besser sind die Chancen auf eine komplette Remission. Wichtig ist, dass die Therapie konsequent und möglichst in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wird. Dies verbessert das Outcome zusätzlich.

Eine grobe Einteilung der Hodgkin-Lymphome erfolgt nach der oben erwähnten Ann-Arbor-Klassifikation in die Stadien I-IV oder je nach Tumorstadium in drei Gruppen. Diese sind lokalisierte Stadien (Stadium I und II nach Ann-Arbor ohne Risikofaktoren), intermediäre Stadien (Stadium I und II mit Risikofaktoren) sowie fortgeschrittene Stadien (Stadium IIB mit Risikofaktoren, Stadium III und IV). Als Risikofaktoren gelten ein großer Mediastinaltumor, das Tumorstadium außerhalb von Lymphknoten, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Befall von mehr als zwei Lymphknotenarealen (Josting et al. 2000).

Nach der Zuordnung zu einer dieser drei Gruppen, wird die jeweilige Therapie festgelegt. Lokalisierte Stadien (limited disease) erhalten je zwei Zyklen nach dem ABVD-Schema mit einer zusätzlichen involved-field Radiotherapie mit 30 Gy. ABVD ist die Abkürzung für die Zytostatika, die in diesem Protokoll Verwendung finden. Es handelt sich dabei um Adriamycin (25 mg/m² i. v.), Bleomycin (10 mg/m² i. v.), Vinblastin (6 mg/m² i. v.) und Dacarbazin (375 mg/m² i. v.). Die Medikamente werden jeweils am ersten und 15. Tag eines Chemotherapiezyklus gegeben. Am Tag 29 findet dann die Wiederholung statt (Herold 2009). Patienten im intermediären Stadium erhalten vier solcher ABVD-Zyklen zusätzlich zur involved-field Radiotherapie mit 30 Gy Strahlendosis. Erst im fortgeschrittenen Stadium (advanced disease) wechselt das Chemotherapie-Regime. In diesen hohen Stadien IIB mit Risikofaktoren, III bzw. IV erhalten die Patienten das eskalierte BEACOPP-Schema. Hierbei werden die Zytostatika Bleomycin (10 mg/m² an Tag 8), Etoposid (200 mg/m² an Tag 1-3), Adriamycin (35 mg/m² an Tag 1), Cyclophosphamid (1250 mg/m² an Tag 1), Vincristin (= Oncovin[®]) (1,4 mg/m² an Tag 8), Procarbazine (100 mg/m² an Tag 1-7) und Prednisolon (40 mg/m² an Tag 1-14) gegeben. Ab dem achten Tag wird zusätzlich G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), ein Peptidhormon, das auch körpereigen bei Entzündungsreaktionen ausgeschüttet wird und Wachstum und Reifung von Granulozyten und Makrophagen stimuliert, dazu gegeben. Dies ist nötig, da bei diesem Therapieschema die Anzahl der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen auf zu niedrige Werte abzusinken droht. Die Proliferation unreifer Vorläuferzellen wird so beschleunigt, dass die Infektionsgefahr, die durch die zuvor gesunkenen Granulozyten- und Makrophagenzahlen entsteht, gemindert wird (Metcalf 2010). In diesem Schema findet sich auch Procarbazine, welches in der Literatur häufig als Ursache für eine anhaltende Sterilität bei Männern beschrie-

ben wird. Daher soll in dieser Studie auch darauf ein Augenmerk liegen. Auf diese Substanz, die zu den Alkylantien zählt, wird in einem späteren Kapitel noch explizit eingegangen.

1.2.2.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Die zweite große Untergruppe der malignen Lymphome bilden die Non-Hodgkin-Lymphome. Auch sie entstehen im lymphatischen Gewebe. Es handelt sich um klonale Neoplasien, die ursprünglich von den B- und T-Lymphozyten ausgehen, welche sich hier bei defekter Apoptose stark vermehren.

Es gibt viele verschiedene Klassifikationen nach denen die Non-Hodgkin-Lymphome eingeteilt werden können. Diese unterschiedlichen Unterteilungssysteme haben immer wieder zu Diskussionen geführt (Chan 2001). Grund für die vielen Klassifikationen ist nicht zuletzt die Weiterentwicklung in der Medizin. Im Laufe der Jahre wurden immer mehr neue Lymphom-Unterformen entdeckt und unterschieden. Auch die stetig steigende Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome ist eine Ursache für die Vielfalt (Herold 2009). Diese Tatsachen machen eine Erneuerung der bestehenden Klassifikationen ständig nötig. Da es für die Therapie und die Prognose der Erkrankung aber sehr wichtig ist, dass das Lymphom richtig diagnostiziert wird, sind ein gründliches Staging und eine Einsortierung in eine Unterform sehr wichtig. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist die Klassifikation der World Health Organization aus dem Jahr 2001 die genaueste und am besten akzeptierte Klassifikation. Sie unterteilt die Non-Hodgkin-Lymphome nach zytomorphologischen, immunologischen und genetischen Merkmalen (Stein 2000). Natürlich ist es auch bei dieser Klassifikation nötig, dass sie überarbeitet und immer wieder auf den neuesten Stand der medizinischen und wissenschaftlichen Erkenntnisse gebracht wird. So kommt es auch dazu, dass 2008 die vierte, und damit heute gültige, Auflage veröffentlicht wurde (Pileri et al. 2011). Trotz der Unterschiede ist den verschiedenen Klassifikationen eine grundsätzliche Einteilung gemeinsam. Dies ist die Unterscheidung von indolenten (niedrigmalignen) und aggressiven (hochmalignen) Non-Hodgkin-Lymphomen sowie die Einteilung in Lymphome der B-Zell- bzw. der T-Zell-Reihe (Chan 2001). Auch wenn einige Autoren die Bezeichnungen niedrig- und hochmaligne für nicht ganz korrekt halten, da sie nicht den exakten Terminus wiedergeben, werden die Begriffe weiterhin in der Klinik verwendet und daher auch in dieser Studie genutzt.

Insgesamt ist festzustellen, dass bei einer Gesamtinzidenz von ca. zehn pro 100.000 Erkrankten Männer etwa anderthalbmal so häufig betroffen sind wie Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt jenseits der 6.-7. Lebensdekade. Das lymphoblastische Non-Hodgkin-Lymphom hat allerdings

einen zweiten Gipfel in den ersten beiden Lebensjahrzehnten (Herold 2009). Auch wenn die meisten Non-Hodgkin-Lymphome ihren Häufigkeitsgipfel ab der Lebensmitte haben, ist zu beachten, dass sie prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten können.

Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich wie oben beschrieben in niedrigmaligne und hochmaligne Formen einteilen. Zu den niedrigmalignen Lymphomen gehören u. a. das folliculäre Lymphom, die B-Zell-CLL, die Haarzelleukämie, das Multiple Myelom, Marginalzonenlymphome der Milz und Lymphknoten, die Mycosis fungoides und das Mantelzell-Lymphom, das aus dieser Gruppe das schlechteste Outcome hat. Zur Heilung dieser indolenten Non-Hodgkin-Lymphome werden die Chemotherapie oder die Bestrahlung bzw. eine Kombination aus beidem eingesetzt. Es ist bemerkenswert, dass die kurativen Erfolge, obwohl es sich um niedrigmaligne Tumoren handelt, nicht besonders gut sind. Lediglich in frühen Stadien ist eine dauerhafte komplette Remission wahrscheinlich. In den weiter fortgeschrittenen Tumorstadien ist es zwar möglich, die Erkrankung eine Zeit lang zu kontrollieren und die Beschwerden zu lindern, aber eine komplette Beseitigung des Lymphoms ist nur äußerst selten möglich (Chan 2001). Das erklärt auch, warum die Chemotherapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome in den meisten Fällen nur einen palliativen Charakter hat. Die Überlebenszeit kann dadurch nicht wesentlich verlängert werden (Engert und Reiser 2004).

Auch zu beachten ist, dass in den Anfangsstadien der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome, die meist sehr langsam wachsen und fortschreiten, oftmals so lange auf eine Chemotherapie verzichtet wird, bis sich Symptome entwickeln, da die Belastung durch die Zytostatika größer wäre als durch die Erkrankung selbst. Außerdem wurden bei diesen Stadien auch spontane Remissionen beobachtet (Weissinger et al. 1997). Es ist dann allerdings immens wichtig, dass die Patienten regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen kommen, um einen Progress, und damit die Chance auf eine vollständig kurative Therapie, nicht zu verpassen.

Die Therapie gestaltet sich je nach Stadium der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome sehr unterschiedlich. Ist der Tumor noch lokalisiert, was leider mit lediglich 5 % der Fälle nur selten vorkommt, da die Lymphome oft erst später erkannt werden, wenn sie schon generalisiert und symptomatisch sind, kann eine alleinige Strahlentherapie mit kurativem Ansatz durchgeführt werden. Non-Hodgkin-Lymphome sind strahlensensibel und daher ist es möglich, sie mit einer Herddosis von 40 – 45 Gy zu zerstören (Engert und Reiser 2004). In generalisierten Tumorstadien ist eine kombinierte Radio- und Chemotherapie nötig. In den meisten Fällen – die Ausnahme bildet die CLL – wird die Standardtherapie nach dem CHOP-Protokoll durchgeführt. Die eingesetzten Zytostatika sind Cyclophosphamid (750 mg/m² i. v. Tag 1), Doxorubicin (50 mg/m² i. v. Tag 1), Vincristin (1,4 mg/m² i. v. Tag 1) und Prednison (45 mg/m² Tag 1-5). Dieses Schema wird sechs- bis achtmal wiederholt. Durch Interferon α kann die erreichte Remissions-

dauer verlängert werden. Falls Kontraindikationen gegen die alleinige Chemotherapie nach dem CHOP-Protokoll vorliegen, können einzelne Zyklen auch durch eine Monotherapie mit Chlorambucil ersetzt werden. Auch so konnte in Studien das Erreichen einer Remission nachgewiesen werden. Weitere Therapieoptionen, wie die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation, werden noch in Studien untersucht. Bislang konnte kein verlängertes Überleben nachgewiesen werden, aber die krankheitsfreie Zeit scheint verlängert zu sein (Engert und Reiser 2004).

Bei der CLL, die ebenfalls nicht heilbar ist, kommt Chlorambucil als Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien als Mittel der ersten Wahl zum Einsatz. Ist diese Therapie nicht wirksam, wird eine Monotherapie mit Fludarabin eingeleitet (Reiser und Staib 2004). Andere Studien arbeiteten heraus, dass als Erstlinientherapie eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid in Kombination mit Fludarabin von Vorteil ist, da das krankheitsfreie Intervall verlängert wird (Eichhorst et al. 2006). Bei entsprechender Symptomatik durch extrem große Lymphome kann eine zusätzliche Radiatio notwendig werden. Des Weiteren gibt es auch bei der CLL Studien, in denen die Prognoseverbesserung durch eine Hochdosistherapie und anschließende allogene Stammzelltransplantation untersucht wird. Diese Option sollte allerdings immer gründlich überlegt werden, da die Mortalität durch die Therapie selbst ebenfalls ansteigt. Auch konnte bislang kein verlängertes Überleben nachgewiesen werden (Reiser und Staib 2004).

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das mit zwei Dritteln der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome die größte Gruppe bildet, das mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom und das Burkitt-Lymphom, die aus der B-Zell-Reihe entspringen, sowie periphere T-Zell- und NK-Zell-Lymphome wie z. B. die aggressive NK-Zell-Leukämie aus der T-Zell-Reihe, sind den hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen.

Insbesondere die Therapie der hochmalignen Formen hat sich in den letzten Jahren stetig weiter entwickelt und verbessert, sodass die frühen Stadien nahezu komplett geheilt werden können und in den fortgeschrittenen Stadien noch ca. 60 % der Patienten eine komplette Remission erreichen. Die Therapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome hat immer die vollständige Kuration als Ziel (Engert und Reiser 2004). Das 5-Jahres-Überleben hat eine Spannweite von 26-73 % zwischen der schlechtesten und der besten Gruppe (Tiemann und Trümper 2001).

Wie auch bei den niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen wird auch bei den hochmalignen Formen die Chemotherapie nach dem CHOP-Schema eingesetzt. Andere Kombinationen mit z. T. aggressiveren Substanzen haben in verschiedenen Studien der Vergangenheit keinen Vorteil zeigen können. Es werden in allen Tumorstadien sechs bis acht Zyklen dieser Therapie empfohlen. Nach sechs Zyklen findet sich in 50-60 % der Fälle eine komplette Remission, allerdings ist der Anteil der Langzeitremissionen mit 35-40 % niedriger. Bei Tumorresten, Extrano-

dalbefall oder prätherapeutisch großer Tumormasse von mehr als 7,5 cm Durchmesser wird eine zusätzliche Bestrahlung empfohlen. Auch hier konnte noch kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine Hochdosis-Chemotherapie und anschließender Stammzelltransplantation gezeigt werden, allerdings ist es so in vielen Fällen möglich, die Dosis der Zytostatika zu steigern, da die Hämatopoese verbessert ist und somit die Toxizität für die Organe erst später dosislimitierend ist (Engert und Reiser 2004).

1.2.3 Leukämien

Leukämien sind Erkrankungen des blutbildenden Systems. Sie werden durch eine starke Vermehrung der Leukozyten bzw. derer Vorläuferzellen charakterisiert. Diese Zellen sind im Knochenmark und auch im peripheren Blut zu finden und bilden den Grundstein der Diagnostik. Durch die nicht funktionstüchtigen Vorläuferstufen der Leukozyten werden die normalen Zellen des Blutes verdrängt. So kommt es in der Regel zu einem Mangel in allen drei Zellreihen, der dann auch symptomatisch werden kann. Durch zu wenige Erythrozyten zeigt sich klinisch und laborchemisch eine Anämie, der Thrombozytenmangel wird durch eine vermehrte Blutungsneigung, Hämatome sowie Petechien klinisch auffällig und durch den bereits genannten Mangel an reifen, funktionstüchtigen Leukozyten sind die Patienten infektanfälliger.

Man unterscheidet die akuten Leukämien, die ohne adäquate Behandlung rasch zum Tod führen können, von den chronischen Leukämien, die oft über Jahre bestehen und lange Zeit symptomarm bis symptomlos verlaufen. Des Weiteren unterteilt man die Leukämien, die der myeloischen Zellreihe entspringen von denen, die ihren Ursprung in der lymphatischen Zellreihe haben (Herold 2009²).

1.2.3.1 Akute Leukämien

Zu den akuten Leukämien zählt man die akute lymphatische Leukämie (ALL), und die akute myeloische Leukämie (AML). Die Inzidenzen der akuten Leukämien betragen etwa 1,5 pro 100.000 pro Jahr für die ALL und ca. drei pro 100.000 pro Jahr für die AML. Während im Kindesalter die ALL mit ca. 80 % der akuten Leukämien sehr viel häufiger ist als die AML, kehrt sich dieses Verhältnis im Erwachsenenalter um (Herold 2009²).

Je nachdem, welcher Zelltyp von den blastischen Veränderungen betroffen ist, spricht man von einer myeloischen Leukämie, aus Vorläuferzellen der Granulozyten, bzw. von der lymphati-

schen Leukämie, aus Lymphozyten-Vorläufern. In beiden Fällen findet keine Ausdifferenzierung zu den reifen Zelltypen mehr statt, sodass sie in ihrer Funktion gestört sind und durch die absolute Vermehrung dieser unreifen Formen auch die Produktion der anderen Zellen des blutbildenden Systems verhindern. Dadurch kommt es dann auch zu den klinischen Symptomen der akuten Leukämie. Diese entsteht oftmals aus völliger Gesundheit und geht mit Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber, Lymphknotenschwellungen, Knochenschmerz und Gewichtsverlust einher. Es ist zu beachten, dass alle diese Symptome unspezifisch sind und auch bei vielen anderen Erkrankungen vorkommen. Wichtig ist also, immer an die Möglichkeit einer akuten Leukämie zu denken.

Auffällig ist die Verschiebung der Zellen im Blutbild. Es finden sich vermehrt Blasten im Knochenmark und häufig auch im peripheren Blut. Wenn sowohl Leukozyten als auch Erythrozyten und Thrombozyten im Normbereich liegen, ist eine Leukämie eher unwahrscheinlich (Herold 2009²).

Ziel der Therapie ist bei den akuten Leukämien die komplette Remission. Hierzu kommt die Chemotherapie zum Einsatz, die in Zentren nach speziell dafür vorgesehenen Therapieprotokollen durchgeführt werden sollte. Sie ist in drei Phasen aufgeteilt. Begonnen wird mit einer Induktionstherapie, es folgt die Konsolidierungsphase und abschließend wird die remissionserhaltende Chemotherapie durchgeführt. In einzelnen Fällen kann zwischen der zweiten und dritten Phase eine Reinduktionsphase durchgeführt werden, wenn der Befund dies nötig macht.

Bei der ALL sind die Therapieschemata entsprechend der Heterogenität dieser Leukämieform unterschiedlich aufgebaut. Allein die B-Zell-ALL wird nur mit einem Kurzzeit-Hochdosis-Schema therapiert. Bei allen übrigen Formen wird auf das oben beschriebene Stufenschema mit Induktions-, Konsolidierungs- und remissionserhaltender Phase zurück gegriffen. Eine so durchgeführte Therapie dauert insgesamt bis zu 2,5 Jahre. Es kommen verschiedene Einflussfaktoren zum Tragen von denen abhängt, welche Art von Therapie eingeleitet wird. Entscheidend sind u. a. das Alter des Patienten und die ALL-Form. Es muss hier zwischen einer B-ALL und einer T-ALL unterschieden werden. Aber auch trotz dieser Einteilung sind die Therapieformen sehr variabel und werden ständig durch neue Erkenntnisse der Forschung angepasst und aktualisiert. Aber gerade aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Patienten in Studienprotokolle aufgenommen werden, um die optimalen Möglichkeiten auszuschöpfen. Vor Beginn der Therapie ist die Risikostratifizierung von großer Bedeutung. So steht zu Beginn jeder ALL-Therapie zunächst die Knochenmarkzytologie, die Immunphänotypisierung, die Zytogenetik und Molekulargenetik sowie die Bestimmung von speziellen Markern je nach Diagnose (Gökbuget 2011). Die Behandlung wird anschließend den Ergebnissen dieser Untersuchungen angepasst. So ist es z. B. wichtig, ob es sich um eine Philadelphia-Chromosom (Ph)/BCR-ABL-

positive Leukämieform handelt, die mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib zusätzlich zur Chemotherapie behandelt wird, oder z. B. um eine CD20-positive Form, bei der man spezifisch Rituximab als entsprechenden Antikörper verabreichen kann. Durch all diese zusätzlichen zielgerichteten Optionen hat sich die Prognose der ALL-Unterformen in den letzten Jahren verbessert (Gökbuget und Hoelzer 2009). Insgesamt zeigten sich Vorteile durch den Einsatz von Asparaginase, Dexamethason sowie Hochdosis-Methotrexat.

Viele Chemotherapieprotokolle für die Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie beinhalten in der Induktionsphase Vincristin, Anthrazykline, wie z. B. Doxorubicin, Daunorubicin oder Idarubicin, und Prednison, welches durch das stärker wirksame und die Blut-Hirn-Schranke überwindende Dexamethason ersetzt werden kann. Diese Basismedikamente werden dann evtl. mit Asparaginase oder Cyclophosphamid kombiniert. Spricht der Patient auf dieses Induktionsschema nicht an, gibt es alternative Ansätze mit Cyclophosphamid, Mercaptopurin und Cytarabin.

Die Konsolidierungsphase umfasst zumeist Kombinationen aus sechs bis acht Zyklen mit Hochdosis-Methotrexat (1-3 g/m²), Cytarabin (vier bis zwölf Dosen à 1-3 g/m²) und Asparaginase.

Die remissionserhaltende Phase wird dann z. B. mit Mercaptopurin oral einmal täglich und einer wöchentlichen Methotrexat-Gabe über insgesamt mindestens zwei Jahre durchgeführt (Bassan und Hoelzer 2011).

Eine weitere Therapiemöglichkeit, die nicht selten genutzt wird, ist die der Stammzelltransplantation, bei der zuvor eine Hochdosis-Chemotherapie oder eine Ganzkörperirradiation nötig ist, sowie die Schädelbestrahlung.

Festgelegte Standardschemata gibt es aber bei der ALL, wie bereits oben beschrieben, zurzeit noch nicht. Das genaue Procedere wird entsprechend der Möglichkeiten individuell festgelegt.

Bei der akuten lymphoblastischen Leukämie ist die Prognose für Kinder, bei denen diese Form der Leukämie die häufigste onkologische Erkrankung darstellt, mit einem ereignisfreien 5-Jahres-Überleben von 80 % sowie einer Heilungsrate von ebenfalls 80 %, gut (Pui et al. 2004). Für Erwachsene mit einer ALL liegen diese Werte bei jeweils 40 % und damit wesentlich niedriger. Allerdings ist mit 20 % auch nur der geringere Anteil an Patienten im Erwachsenenalter.

Bei der Therapie der akuten myeloischen Leukämie ist die Vorgehensweise vergleichbar. Sie ist ebenso zielgerichtet und bedarf einer vorherigen Charakterisierung der Leukämie nach Zelltyp, Zelloberfläche und spezifischen Markern. Das grundsätzliche Chemotherapieschema, das dann jeweils angepasst werden kann, besteht aus einer Doppelinduktion nach dem TAD-Regime mit Thioguanin, Cytarabin und Daunorubicin und dem anschließenden HAM-Regime mittels Hoch-

dosis-Cytarabin und Mitoxantron. Bestandteil des Regimes sind also Cytarabin (100 mg/m^2 i. v. pro Tag für insgesamt sieben Tage), ein Anthrazyklin (z. B. Daunorubicin $45\text{-}60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ i. v. für drei Tage) und Mitoxantron für sieben Tage.

Für die Konsolidierungsphase liegen für Hochdosis-Cytarabin ($3 \text{ g/m}^2/\text{Dosis}$) gute Ergebnisse vor, die einer Normaldosis-Therapie vorzuziehen sind. Auch in der remissionserhaltenden Therapie ist das hochdosierte Cytarabin für ca. drei Jahre ein Mittel der Wahl.

Ebenso wie bei der ALL sind auch hier keine festgelegten Schemata oder Empfehlungen vorhanden.

Mit diesem Schema erreichen etwa 50-75 % der Erwachsenen mit AML eine komplette Remission. Allerdings bleiben nur ca. 20-30 % im Verlauf ihres Lebens rezidivfrei (Tallman et al. 2005).

1.2.3.2 Chronische Leukämien

Chronische Leukämien entwickeln sich sehr viel langsamer als die akuten und können bereits Jahre lang bestehen, bevor sie diagnostiziert werden. So liegen z. B. bei der CML zwischen der spezifischen BCR/ABL-Translokation über die anschließende monoklonale Stammzellentartung bis hin zur endgültigen Diagnose nicht selten sechs Jahre. Ein großer Unterschied zu den akuten Leukämien ist, dass die entarteten Zellen, also die Granulozyten bei der CML und die Lymphozyten bei der CLL, meist ausgereift sind, also keine funktionsuntüchtigen Vorläuferzellen vorliegen.

Die chronische lymphatische Leukämie ist mit einer Inzidenz von ca. drei pro 100.000 Menschen pro Jahr die häufigste Leukämieform. Sie gehört zu den niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und wurde oben bereits beschrieben.

Mit einer Inzidenz von einem Patienten pro 100.000 pro Jahr ist die chronische myeloische Leukämie, die ihren Altersgipfel zwischen dem 50.-60. Lebensjahr hat, seltener. Sie wird in drei Krankheitsphasen eingeteilt. Die klassische CML beginnt mit der chronischen stabilen Phase, die oftmals über Jahre besteht und als Leitsymptome eine Leukozytose sowie eine Splenomegalie zeigt. Akzelerationsphase wird das etwa ein Jahr andauernde Stadium zwischen der chronischen stabilen Phase und der Blastenkrise genannt. Es finden sich nun etwa 10-30 % Blasten im Blut bzw. Knochenmark. Die Splenomegalie und Leukozytose verschlimmern sich und es kommen häufig eine Anämie, Thrombozytopenie und evtl. Fieber hinzu. In der dritten Phase, der Blastenkrise, finden sich mehr als 30 % Blasten im Blut oder Knochenmark. Die CML ver-

hält sich nun wie eine akute Leukämie und endet in diesem Stadium auch unbehandelt relativ rasch letal (Hehlmann und Hochhaus 2010).

Das durchschnittliche Überleben der Patienten beträgt zwischen vier und zehn Jahren, in Einzelfällen sogar noch sehr viel länger, und hängt vom Risikoprofil, der Therapie und der Krankheitsphase ab.

Auch bei der CML sollte die Therapie in einem Zentrum mit der Teilnahme an einer klinischen Studie durchgeführt werden.

Mehr als 90 % der Patienten mit CML sind Philadelphia-Chromosom-positiv und haben somit die spezifische BCR-ABL-Translokation auf Chromosom 22. Diese Tatsache stellt einen wichtigen Faktor bzgl. der Therapiemöglichkeiten dar, da in solchen Fällen der BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib bzw. bei Resistenzen Dasatinib in der chronischen Phase eingesetzt werden kann. Die Standarddosis beträgt 400 mg pro Tag p. o. und führte in Studien zu guten Erfolgen mit kompletten zytogenetischen Remissionen in 82 % der Fälle (Talpaz et al. 2006). Die Stammzelltherapie, die lange Zeit als Mittel der ersten Wahl durchgeführt wurde, da sie als einzige Therapieform die CML zu heilen vermag, geht mit einer hohen Letalität einher und wird daher nicht mehr in jedem Fall in der chronischen Phase eingesetzt, sondern primär bei Therapieversagern der Imatinib-Therapie. Weitere Möglichkeiten der Therapie sind in der frühen chronischen Phase der Versuch mit Ara-C, Interferon oder Hydroxyurea (Litalir®). Des Weiteren ist es möglich die Imatinib-Dosis auf 600 bzw. 800 mg pro Tag zu erhöhen.

In der Akzelerationsphase kann ebenfalls die erhöhte Imatinib-Dosis eingesetzt werden. Außerdem zeigten sich Erfolge mit Hydroxyurea (Litalir®) und niedrig dosiertem Ara-C. Weitere Alternativen stellen Busulfan und die Antimetabolite wie z. B. Thioguanin und Mercaptopurin dar. In der lymphatischen Blastenkrise werden Steroide und Vincaalkaloide eingesetzt, die evtl. mit Anthrazyklinen kombiniert werden können. Imatinib kann ebenfalls gegeben werden, allerdings ist die Ansprechdauer hier kürzer als die bei den anderen Therapieschemata festgestellten neun Monate. Die Prognose der myeloischen Blastenkrise ist schlechter. Es werden die Medikamente eingesetzt, die auch in der Akzelerationsphase genutzt werden, allerdings wird seltener eine erneute chronische Phase oder Remission erreicht.

Bei Versagen der Chemotherapie sollte immer die Möglichkeit der Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden (Hehlmann und Hochhaus 2010).

1.2.4 Sarkome

Sarkome sind maligne Tumoren, die vom Stützgewebe ausgehen und mit insgesamt ca. 1 % sehr viel seltener sind als die Karzinome. Die aktuelle Klassifikation der WHO beschreibt etwa 100 Entitäten. In der vorliegenden Arbeit werden allerdings nur die drei Unterformen berücksichtigt, mit denen sich die Patienten im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster vorgestellt haben. Es handelt sich dabei um die vom Knochen ausgehenden Osteosarkome und Ewing-Sarkome sowie die Gruppe der Weichteilsarkome, zu denen u. a. Rhabdomyosarkome, Fibrosarkome und Synovialsarkome gehören. Die Therapie der Sarkome hängt vom Tumorstadium, der Lokalisation und der Tumorgroße ab (Skubitz und D'Adamo 2007).

1.2.4.1 Osteosarkome

Das Osteosarkom ist der häufigste maligne Knochentumor. Es wächst sehr aggressiv und metastasiert frühzeitig, sodass bei der Diagnosestellung schon bei ca. 20 % der Patienten Metastasen nachweisbar sind. Man geht davon aus, dass der Anteil der nicht sichtbaren Mikrometastasen dann bereits viel höher ist. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 0,2 – 0,3 pro 100.000 und die Patienten sind im Median bei Diagnosestellung 18 Jahre alt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen und der Tumor befindet sich bevorzugt in den langen Röhrenknochen.

Die Therapie verläuft in drei Schritten. Nach der Biopsie und Diagnosestellung wird zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie eingeleitet. Diese Therapien sollten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in spezialisierten Zentren in klinischen Studien durchgeführt werden. Bevorzugte Chemotherapie-Protokolle sind z. B. das COSS- oder EURAMOS-Modell. Das COSS-Schema beinhaltet die Zytostatika Adriamycin (90 mg/m² Tag 1-2), Methotrexat (12 mg/m² Tag 1), Ifosfamid (2000 mg/m² Tag 1-2) und Cisplatin (120 mg/m² Tag 3-5). Zusätzlich werden Mesna als Zytoprotektor zum Ifosfamid sowie Leukovorin (60 mg/m² Tag 2-4) als Knochenmarkschutz zum Methotrexat dazu gegeben. Zum EURAMOS-Protokoll gehören Methotrexat, Adriamycin und Cisplatin für zehn Wochen vor der Operation sowie 18 Wochen postoperativ. Je nach Studienarm kommt dann evtl. noch eine zusätzliche Therapie mit Interferon α für die Gruppe mit gutem Therapieansprechen oder eine Kombination aus Etoposid und Ifosfamid bei schlechtem Ansprechen auf die primäre Therapie hinzu (Centrum für integrierte Onkologie Köln-Bonn 2009). Hier scheint aber besonders der Einsatz von Ifosfamid problematisch zu sein, da bei einer absoluten Dosis von mehr als 75 g/m² laut Studienlage in fast allen Fällen eine Azoospermie auftritt (D'Adamo 2011, Longhi et al. 2003).

Durch die Chemotherapie liegt das krankheitsfreie Überleben über sechs Jahre bei 61 %. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 70 % und insgesamt ist festzustellen, dass die Prognose umso besser ist, je mehr der Tumor auf die neoadjuvante Chemotherapie angesprochen hat, also je größer der Nekroseanteil ist (D'Adamo 2011). Ein schlechtes Ansprechen ist definiert als ein Abtöten von weniger als 90 % der Tumorzellen nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie.

Weiterhin ist nach dem chirurgischen Eingriff oft der Einsatz einer Tumorprothese oder die Durchführung einer Umkehrplastik nötig.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die wichtigsten prognostischen Faktoren Tumorgröße, Therapieansprechen, Metastasierung, das chirurgische Ergebnis – konnte eine vollständige weite Resektion durchgeführt werden oder nicht – und das Patientenalter sind (Bielack et al. 2002).

1.2.4.2 Ewing-Sarkome

Die Ewing-Sarkome stellen die zweithäufigste Tumorentität der malignen Knochentumoren dar. Die Inzidenz liegt bei 0,2 pro 100.000 pro Jahr (Ducimetière et al. 2011). Es tritt bevorzugt bei Jungen im Alter von 10 – 15 Jahren auf und betrifft meist die Diaphysen der langen Röhrenknochen, den Schultergürtel oder das Becken. Das Ewing-Sarkom metastasiert relativ früh in andere Knochen und die Lunge.

Die Therapie beinhaltet – anders als die des Osteosarkoms – standardmäßig eine Bestrahlung, da das Ewing-Sarkom strahlensensibel ist. Nach der Biopsie, der Diagnosestellung und dem anschließenden Staging wird zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, um die Tumorgröße zu reduzieren und das Metastasierungsrisiko zu senken. Nach der vollständigen Resektion mit Sicherheitsabstand und eventueller Prothesenversorgung folgen die Bestrahlung und eine weitere Chemotherapie. Das häufig zum Einsatz kommende Schema ist das nach dem EURO-E.W.I.N.G-Protokoll. Dieses sieht für die neoadjuvante Chemotherapie sechs Zyklen des VIDE-Protokolls vor. Die verwendeten Zytostatika sind hier Vincristin (2 mg an Tag 1), Ifosfamid (3000 mg/m² über 24 Stunden an Tag 1-3), Doxorubicin (20 mg/m² an Tag 1-3) und Etoposid (150 mg/m² an Tag 1-3). Nach der dann folgenden lokalen Therapie durch die Operation und Bestrahlung folgt je nach initialem Stagingergebnis eine Zuordnung zum entsprechenden Studienarm. Patienten mit lokalem Tumor und günstigem Risikoprofil erhalten eine Chemotherapie nach dem Standardschema VAI oder dem Therapiearm VAC, in denen jeweils Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid bzw. Cyclophosphamid enthalten sind. Liegen ein ungünstiges Risikoprofil oder initiale pulmonale Metastasen vor, enthalten die beiden Studien-

arme zum einen das Standardschema VAI oder das Therapieschema mit einer autologen Stammzelltransplantation nach vorheriger Hochdosis Busulfan-Melphalan-Therapie (Ladenstein et al. 2010).

Die Prognose hängt in erster Linie vom Vorhandensein einer Metastasierung ab. Über alle Stadien hinweg beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 50 %. Bei Patienten mit lokalisiertem Tumor liegt die Rate bei ca. 70-75 %, wenn primär Metastasen vorliegen ist die Überlebensrate sehr viel geringer. Sie liegt bei einem 3-Jahres-Überleben von nur ca. 34 % (Ladenstein et al. 2010).

1.2.4.3 Weichteilsarkome

Mit einer Inzidenz von 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen pro Jahr sind die Weichteilsarkome insgesamt sehr selten. Allerdings ist deren Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen anteilmäßig höher. Sie sind zu ca. 60 % an den Extremitäten lokalisiert und zu einem Drittel im Retroperitoneum.

Für Weichteilsarkome ist der Tumorgrad der wichtigste prognostische Faktor und auch die Therapie wird anhand dieser Einteilung festgelegt. Weichteilsarkome werden nach dem AJCC-Staging-System in vier Stadien eingeteilt. Low-grade Tumoren im Stadium I können durch eine alleinige weite Resektion vollständig kurativ behandelt werden. Bei den high-grade Tumoren ist das anders. Hier werden oft Rezidive und Metastasen gefunden. Zusätzlich zur chirurgischen Therapie wird meist eine Bestrahlung (ab Stadium II) durchgeführt, um die lokale Rezidivrate besser kontrollieren zu können, die dadurch um mehr als 50 % gesenkt werden kann und somit Amputationen verhindern soll. Metastasen werden dadurch allerdings nicht verhindert und auch das krankheitsfreie Intervall wird nicht verbessert. Der Vorteil des Einsatzes einer adjuvanten Chemotherapie ist bislang nicht klar nachgewiesen, aber dennoch wird die Therapie häufig (ab Stadium III) durchgeführt (Mazanet und Antman 1991). Das beste Ansprechen zeigen Rhabdomyosarkome und kleine rundzellige Weichteilsarkome. Als first-line Therapie werden Anthrazykline (meist Doxorubicin) oder Ifosfamid oder eine Kombination aus beiden eingesetzt. Patienten mit Tumorstadium IV werden primär palliativ chemotherapiert. Neuere Therapieansätze befinden sich in Studien und umfassen z. B. die targeted-therapy mit monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab oder Tyrosinkinase-Inhibitoren oder das Bremsen der Tumorangiogenese. Des Weiteren zeigt die Therapie mit Gemcitabine bei nicht-resektablen Weichteilsarkomen gute Erfolge (Kopp et al. 2008).

1.2.5 Nicht-onkologische Krankheitsbilder

Bei einigen Krankheitsbildern ist eine Chemotherapie, eine Bestrahlung oder eine sonstige potenziell fertilitätseinschränkende Therapie nötig, obwohl es sich nicht um eine maligne Tumorerkrankung handelt. Auch dieses Patientenkollektiv muss also in der hier vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden.

Ein Beispiel ist die Wegener-Granulomatose, die zu den Vaskulitiden gehört. Es handelt sich um eine nekrotisierende Entzündung der Gefäße, die sich prinzipiell überall im Körper manifestieren kann. Komplikationen entstehen durch die Granulombildung in den verschiedenen Organen, wie z. B. der Lunge oder v. a. auch in der Niere. Hier kann es dann zu einer Glomerulonephritis kommen.

Mit einer Prävalenz von 5 – 7 pro 100.000 ist die Wegener-Granulomatose relativ selten. Sie betrifft Männer etwas häufiger und hat ihren Häufigkeitsgipfel um das 50. Lebensjahr. Sie kann allerdings auch Kinder und Jugendliche betreffen.

Wenn es zu einer Generalisierung der Erkrankung kommt, die ein Organ – in diesem Fall meistens die Niere – oder das Leben des Patienten bedroht, ist es nötig, eine Immunsuppression mit dem Ziel einer Remission durchzuführen. Mittel der Wahl ist hier Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison. Zur Induktionstherapie ist eine Dosis von 2 mg/kgKG/d Cyclophosphamid oral und 1 mg/kgKG/d Prednison nötig, die dann zur Remissionserhaltung reduziert werden kann. Andere mögliche Medikamente zur Therapie sind hochdosierte Kortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin oder Cyclosporin. Moderne Therapeutika wie Immunglobuline oder TNF-Antagonisten und andere monoklonale Antikörper können ebenfalls eingesetzt werden (Ricciari und Valesini 2004). Die hier vorgestellten Fälle wurden allesamt mit Cyclophosphamid und Prednison behandelt.

Durch die Therapie mit Cyclophosphamid wird ein Gesamtüberleben der Betroffenen von 80 % erreicht, eine Verbesserung der Symptome erfahren 91 % und in 75 % der Fälle wird eine komplette Remission erreicht. Allerdings kommt es in der Hälfte der Fälle zu einem Rezidiv. Insgesamt hilft die Therapie mit Cyclophosphamid den Betroffenen also, aber sie schützt nicht vor einem erneuten Auftreten der Erkrankung und ist zudem auch noch selbst toxisch (Langford 2011).

Patienten mit Nierenerkrankungen, wie einer schweren Niereninsuffizienz, oder anderen Erkrankungen, die eine Nierentransplantation nötig machen, finden sich ebenfalls im Patientenkollektiv. Auch sie müssen sich einer potenziell fertilitätseinschränkenden Therapie unterziehen, obwohl sie keinen malignen Tumor haben. Hier kommt die Chemotherapie zum Einsatz, die der Immunsuppression dienen soll.

Bei der aplastischen Anämie findet sich eine Panzytopenie mit Erniedrigung von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Sie ist mit einer Prävalenz von 0,2 – 0,3 pro 100.000 Menschen sehr selten. Neben der symptomatischen Therapie mittels Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten ist eine Antibiotika-Prophylaxe zur Vorbeugung von Infektionen wichtig. Des Weiteren kann z. B. durch Kortison, Cyclosporin oder Anti-T-Lymphozyten-Globulin-Therapie (ATG) eine Immunsuppression durchgeführt werden und kurativ eine Stammzelltransplantation erfolgen. Dabei ergibt die Kombination von ATG und Cyclosporin die besten Ergebnisse (Wang et al. 2012). Diese Modalitäten sind allerdings ebenfalls möglicherweise gonadotoxisch.

1.2.6 Sonstige Malignome

Die oben beschriebenen Krankheitsbilder der Hodentumoren, Lymphome, Leukämien und Sarkome bilden die vier großen Gruppen der Diagnosen, mit denen sich die Patienten im CeRA zur Kryokonservierung vorstellten. Aber natürlich gibt es auch noch andere Malignome, die eine onkologische Therapie verlangen. Diese sollen nun kurz beschrieben werden.

Eine besondere Beachtung sollen hier die Schilddrüsenkarzinome, die Hirntumoren und die Prostatakarzinome finden.

Schilddrüsenkarzinome werden in vier verschiedene Subtypen eingeteilt. Es gibt anaplastische, follikuläre, medulläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome. Während die ersten drei Formen ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr haben, treten papilläre Schilddrüsenkarzinome gehäuft bei jüngeren Patienten um das 25. Lebensjahr auf und bilden mit einem Anteil von 60 % die größte Gruppe. Auch die Prognose hängt im Wesentlichen vom Tumortyp ab. Die schlechteste Prognose hat das anaplastische Karzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 10 % gefolgt vom medullären Karzinom (60-70 %). Die besten Prognosen haben das follikuläre Karzinom mit einem 5-Jahres-Überleben von 80 % und das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 90 %.

Die Therapie umfasst zunächst die operative Entfernung des Tumors bzw. der Schilddrüse und anschließend eine Radiojodtherapie mit radioaktivem Jod-131. Dieses reichert sich ausschließlich in der Schilddrüse an und belastet das umliegende Gewebe nur in sehr geringem Maße. Nach der Therapie müssen die Schilddrüsenhormone substituiert werden (Pagano et al. 2004).

Die verschiedenen Formen von Hirntumoren werden ganz unterschiedlich behandelt. So kamen chirurgische Vorgehensweisen ebenso zum Einsatz wie Chemotherapien und Bestrahlungen. Weiterhin ist es möglich diese verschiedenen Therapieformen zu kombinieren.

Auch Prostatakarzinome können auf die verschiedenen Wege der Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung therapiert werden. Bei älteren Patienten ist es auch möglich, gar keine Therapie durchzuführen, da die Tumoren dann oft sehr wenig aggressiv wachsen und somit eine Therapie belastender wäre, als auf diese zu verzichten und den Tumor nur zu beobachten.

1.3 Kryokonservierung von Spermien

Die Beobachtung, dass eingefrorene Spermien nach dem Auftauen wieder beweglich sind, wurde schon Ende des 18. Jahrhunderts gemacht. Allerdings gab es erst Mitte des 19. Jahrhunderts erste Bemühungen, diese Tatsache zur Einführung von Samenbanken zu nutzen. Diese entstanden zunächst in der Rinderzucht und wenig später überlegte man, auch menschliche Spermien von Soldaten im Krieg zu kryokonservieren, um den Frauen die Möglichkeit zur Befruchtung zu geben, falls ihr Mann sterben würde. Nennenswerte Versuche, das Verfahren zu etablieren, gab es allerdings erst in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts (Kliesch et al. 2009).

Zunächst wurde Glycerin genutzt, um die Spermatozoen zu schützen. So war es möglich, die Spermien bei bis zu -79 °C auf Trockeneis zu lagern. Allerdings hat erst die Nutzung von flüssigem Stickstoff mit einer Temperatur von -196 °C zu nennenswerten Erfolgen, was die Induktion von Schwangerschaften mit diesen ehemals eingefrorenen Spermien angeht, geführt. Seit der Einführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) Anfang der 90er Jahre ist es ebenfalls möglich, mittels testikulärer Spermienextraktion durch mikrochirurgische Operationsverfahren gewonnene Spermien aus dem Hodengewebe zu kryokonservieren und später zur assistierten Reproduktion zu verwenden.

Im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster werden ausschließlich Proben von Patienten mit Kinderwunsch und malignen Tumoren oder anderen Erkrankungen, die eine potenziell fertilitätseinschränkende Behandlung erforderlich machen, vor Beginn der Therapie eingefroren. Die künstliche Befruchtung findet hier nur bei Paaren im homologen System statt. Die assistierte Reproduktion mit Fremdsamen wird nicht durchgeführt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In den knapp 27 Jahren von 1983 bis Ende 2009 kamen 1297 männliche Patienten in die Abteilung für Klinische Andrologie im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (ehem. Institut für Reproduktionsmedizin) des Universitätsklinikums Münster, um Spermien aus ihrem Ejakulat oder durch eine Operation gewonnene testikuläre Spermien aus Hodengewebe (TESE) als eventuelle spätere Zeugungsreserve kryokonservieren zu lassen. Diese Männer wurden als Patientenkollektiv für die vorliegende retrospektive Studie ausgewählt. Von 453 dieser 1297 Patienten (34,93 %) liegen Informationen über Nachuntersuchungen vor. Als Nachuntersuchungen wurden im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie des UKM selbst durchgeführte Spermioogramme, auswärtig angefertigte Spermioogramme und spontan eingetretene Schwangerschaften der Partnerinnen der Patienten akzeptiert.

Von den übrigen 842 Patienten liegen keine Nachuntersuchungen der Spermienqualität vor. Dies ist durch verschiedene Umstände erklärbar. Ein Teil der Patienten konnte nach diesem langen Zeitraum von z. T. fast dreißig Jahren nicht mehr telefonisch oder postalisch erreicht werden, da der aktuelle Wohnort nicht mehr eruierbar war. Ein anderer, wenn auch nur sehr geringer Anteil an Patienten, war nicht bereit, Auskunft über den weiteren Verlauf seiner Erkrankung zu geben. Andere Patienten waren an den Folgen der onkologischen Erkrankung noch während oder kurz nach der Therapie oder im weiteren Verlauf aufgrund eines Rezidivs verstorben, sodass das Depot von kryokonservierten Spermien vernichtet werden musste und auch keine Nachkontrolle des Nativejakulates durchgeführt werden konnte. Des Weiteren haben viele Patienten aus verschiedensten Gründen, wie einer fehlenden Partnerin zur Familienplanung oder dem Abschluss der Familienplanung bzw. Ausbleiben eines Kinderwunsches, nie eine Nachkontrolle der Ejakulatwerte durchführen lassen. Ein anderer Grund war beispielsweise noch das Ausbleiben einer Ejakulation durch die Therapie selbst, wie es z. B. bei der Prostatektomie oder der radikalen retroperitonealen Lymphadenektomie bei Hodentumoren vorkommen kann.

Aus der zentralen Datenbank (Androbase[®]) des Centrums, sowie ergänzend aus den gleichzeitig geführten Patientenakten, die zum Teil in Papierform und bei den sehr alten Akten mikroverfilmt im Archiv des Centrums zur Verfügung standen, konnten Informationen über Anamnese, körperliche Untersuchungsbefunde, Sonographiebefunde und Laborergebnisse inklusive Hormonwerten und Ejakulatbefunden gewonnen werden. Fehlende Informationen bzw. aktuellere auswärtige Untersuchungsbefunde oder Ergebnisse, wie beispielsweise ein spontan erfüllter Kinderwunsch oder eine aktuelle Schwangerschaft der Partnerin, die auf ein bestehendes bzw.

erholtes Fertilitätspotential des Patienten hinweisen, wurden durch telefonische Befragung der Patienten in Erfahrung gebracht.

Der Fragebogen, der in diesen Fällen telefonisch beantwortet wurde, enthielt folgende Fragen:

- Wie ist das aktuelle Befinden nach Abschluss der Therapie?
- Liegen evtl. Rezidive oder Zweitmalignome vor?
- Welche Therapie wurde durchgeführt (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung etc.)?
- Was ist mit den angelegten kryokonservierten Spermien geschehen? Besteht das Depot noch? Wenn nicht, wann und warum wurde es vernichtet bzw. wurde es zur assistierten Reproduktion genutzt?
- Im Falle einer Nutzung des Depots: Welche Methode wurde angewandt? IVF oder ICSI? Und war der Versuch erfolgreich?
- Trat nach Abschluss der onkologischen Therapie eine spontane Schwangerschaft der Partnerin ein?
- Wurde nach Abschluss der Therapie auswärts eine Ejakulatkontrolle angefertigt? Wenn ja: Wann? Wo? Mit welchem Ergebnis/Ist evtl. ein schriftlicher Befund vorhanden, der geschickt werden kann?
- Bei Patienten mit Hodentumor: Wurde eine Probe des gesunden Hodens genommen? Wenn ja: War dieser gesund und gibt es einen schriftlichen Befund, der geschickt werden kann?

Das Patientenkollektiv wurde nach dem Grund für die Kryokonservierung von Spermien unterteilt. Beim Großteil der Patienten (97,35 %) fand die Kryokonservierung vor der Therapie eines Malignoms mittels Chemo- oder Strahlentherapie bzw. einer Kombination aus beidem statt. Die Patienten wurden weiter untergliedert nach der Art ihres Tumorleidens. So ergaben sich folgende Gruppen: 224 Hodentumorpatienten (49,45 %), 125 Lymphompatienten (27,59 %), 40 Leukämiepatienten (8,83 %), 32 Patienten mit Sarkomen (Osteo-, Ewing- und Weichteilsarkome) (7,06 %) und 20 Patienten mit sonstigen Tumoren (4,42 %).

Die übrigen zwölf Männer (2,65 % des Patientenkollektivs) waren Patienten, die sich aufgrund einer nicht-malignen Erkrankung einer potenziell gonadotoxischen Therapie unterziehen mussten und daher zur Kryokonservierung kamen. Hier lagen dann z. B. Nierenerkrankungen bzw. Erkrankungen mit Nierenbeteiligung vor, die chemotherapeutisch behandelt werden sollten, wie beispielsweise die Wegener-Granulomatose oder die glomeruläre Nephritis. Aber auch andere Gründe, wie z. B. die aplastische Anämie, die unter Umständen sehr aggressiv behandelt werden muss und bei der vor einer möglichen Stammzelltransplantation eine Hochdosis-

Chemotherapie oder eine Ganzkörperbestrahlung nötig ist, führte die Patienten in die Abteilung für Klinische Andrologie des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie, um eine Kryokonservierung von Spermien vornehmen zu lassen.

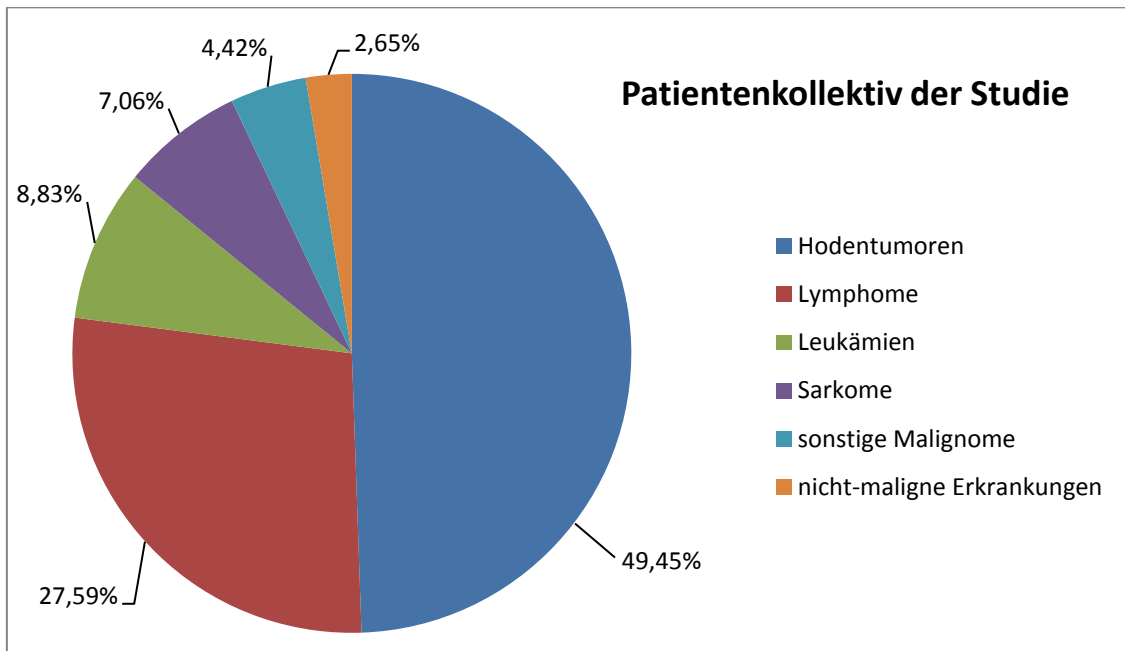


Abb. 2: Patientenkollektiv der Studie

2.2 Diagnostische Verfahren

2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Alle Patienten, die sich im Centrum vorstellten, durchliefen eine gründliche Diagnostik, um mögliche Ursachen der Erkrankung, den aktuellen gesundheitlichen Status, den Hormonstatus, die Fertilität vor der Therapie bzw. bei Kontrolluntersuchungen nach der Therapie, sowie das geplante Procedere zu dokumentieren. Es erfolgte eine Anamnese und eine somatische Untersuchung mit genitalem Befund, eine skrotale Sonographie, eine Blutuntersuchung einschließlich einer Hormonanalyse und eine Ejakulatanalyse.

Die Anamnese schloss die aktuellen Beschwerden, vorherige Erkrankungen des Patienten (Malignome, früherer Maleszensus testis, Orchitis, Venera, Hodentraumata), vorherige Behandlungen (Chemotherapie, Bestrahlung, Hormonbehandlungen, andrologische Voruntersuchungsergebnisse), Sozialanamnese (bisherige Fertilität bzw. bereits gezeugte Kinder oder induzierte Schwangerschaften, Kinderwunsch), Medikamenten- und Allergianamnese, Voroperationen

(insbes. im Leisten- oder Hodenbereich), Lebensstil (Nikotin-, Alkoholabusus, sportliche Betätigung, Noxen, Beruf) und die Familienanamnese (Alter und Erkrankungen der Eltern, insbes. Erbkrankheiten und Malignome in der Familie, Fertilität der Geschwister).

Der körperlichen Untersuchung, die überblickend alle Organsysteme und äußerlichen Auffälligkeiten beurteilte, folgte eine genitale Untersuchung. Hierbei wurden die Konsistenz und das Volumen der Hoden dokumentiert sowie der Tastbefund des Nebenhodens und des Ductus deferens. Auch Penis, Skrotum und die inguinalen Lymphknoten wurden beurteilt.

Anschließend wurde eine Sonographie von Hoden und Nebenhoden durchgeführt. Hier wurde besonders auf das Binnenmuster und die Echogenität geachtet und das Volumen der Hoden noch einmal genau gemessen. Diese Ultraschalluntersuchung stand im Centrum seit 1988 zur Verfügung und konnte so bei einem Großteil des Kollektivs durchgeführt werden.

2.2.2 Blutproben: Blutbild, Tumormarker und Hormonanalyse

Neben einem kleinen Blutbild und ggf. den Tumormarkern AFP, β -hCG und LDH wurde bei den Patienten eine Hormonanalyse im Serum durchgeführt. Hierbei wurden das luteinisierende Hormon (LH), das Follikel-stimulierende Hormon (FSH), das Prolaktin, das Testosteron, das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), das freie Testosteron, das Östradiol und das Prostata-spezifische Antigen (PSA) bestimmt. Dafür wurde den Patienten Blut aus einer peripheren Vene entnommen und analysiert.

Ab März 1985 wurden die Gonadotropine LH und FSH sowie das Prolaktin, PSA, Östradiol und SHBG mittels immunofluometrischem Assay (AutoDELFIA[®], Firma Perkin Elmer) statt mit der Radioimmunoassaymethode bestimmt. Werte dieser Methode der Hormonbestimmung lagen für 452 (99,78 %) Patienten vor.

Das Testosteron wurde in den Jahren mit unterschiedlichen Assays bestimmt. Hierzu wurden u. a. der Enzyme-linked Immunoassay, der Lumineszenz-Immunoassay und der Radioimmunoassay (DRG AURICA ELISA Testosterone Kit, Firma DRG Instruments) verwendet. Der Normbereich für Testosteron war aber für alle Testverfahren gleich festgelegt (> 12 nmol/l). Die übrigen Normwerte der Hormonanalyse liegen für das LH bei 2-10 U/l, für das FSH bei 1-7 U/l, für das Prolaktin < 500 mU/l, für das SHBG 11-71 nmol/l, für das Östradiol bei < 250 pmol/l und für das PSA bei < 4 μ g/l. Der Wert für das freie Testosteron wird mit Hilfe des SHBG-Wertes aus dem Testosteronwert berechnet. Er sollte >250 pmol/l sein.

Durch die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) e. V. (ehem. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie e. V.) wird seit der Grün-

derung im Mai 2003 die externe Qualitätskontrolle gewährleistet. Die Gesellschaft betreibt das Referenzinstitut im Sinne der Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBäk). Darüber hinaus gibt es im Centrum eine ständige interne Qualitätskontrolle (Cooper et al. 1992).

2.2.3 Bestimmung von Ejakulatparametern

Zur Analyse des aktuellen Fertilitätspotenzials und zur Kryokonservierung von Spermien ist eine Ejakulatabgabe und anschließende standardisierte Ejakulatuntersuchung notwendig. Hierzu müssen die Patienten in speziell dafür vorgesehenen Räumen des Centrums, die sich in direkter Nachbarschaft zum Labor befinden, sodass keine Qualitätsminderung der Spermien durch zu langen Transport zu erwarten ist, Ejakulat abgeben. Dieses wird durch Masturbation gewonnen und in standardisierte Glasgefäße abgegeben. Unmittelbar nach der Abgabe wird das Ejakulat für dreißig Minuten bis zu maximal einer Stunde bei 37 °C inkubiert. Dieser Schritt dient zur Verflüssigung. Die Untersuchung des Ejakulats entspricht den jeweils aktuell gültigen Standards der Weltgesundheitsorganisation WHO von 1980, 1987, 1992 und 1999. Seit 2010 gibt es neue WHO-Richtlinien, die aber für das Kollektiv dieser Untersuchung noch nicht gültig waren und daher hier nicht berücksichtigt werden. Es werden Konsistenz, Farbe, Volumen, pH-Wert, Spermienkonzentration, -motilität, -morphologie, eventuell vorliegende Agglutinationen, Rundzellen und Leukozyten bestimmt. Außerdem können die Funktionszustandsmarker Glukosidase für den Nebenhoden, Fruktose für die Samenbläschen und Zink für die Prostata ermittelt werden.

Nach der Inkubation wird zunächst das Volumen abgelesen. Dies geschieht direkt in dem Messzylinder aus Glas, in den das Ejakulat abgegeben wurde. Der Zylinder hat eine Messskala, die bis zu 10 ml reicht. Am unteren Meniskusrand der Skala kann so in 0,1 ml-Schritten das genaue Volumen ermittelt werden. Bei Ejakulatproben, die die Patienten zuhause in einem mitgegebenen Urinbecher gewonnen haben, ist es möglich, das Volumen durch Auswiegen zu bestimmen. Dazu muss vor Abgabe das Leergewicht des Bechers gemessen werden.

Die Farbe wird durch Inspektion festgestellt. Sie sollte idealerweise grau-opaleszent sein. Je transparenter die Samenprobe, desto geringer ist die Spermiedichte. Eine Braunfärbung kann darauf hinweisen, dass evtl. Blut beigemengt ist.

Nach den dreißig Minuten Inkubation wird ebenfalls die Konsistenz bestimmt. Unter Zuhilfenahme eines Glasstäbchens wird ausprobiert, ob die Probe Schleimfäden zieht. Falls das Ejakulat noch so inhomogen ist, dass die Fäden länger als 2,0 cm sind, wird die Konsistenz als vermehrt beschrieben. Ebenfalls werden eventuelle Koagel festgestellt und dokumentiert.

Indikatorpapier dient zur Messung des pH-Wertes. Der Normbereich liegt bei $> 7,2$. Er sollte ebenfalls zügig gemessen werden, da er sich bei längerem Stehen der Probe verändert.

Die Spermienkonzentration wird mit der Neubauer improved Zählkammer bestimmt. Zunächst wird im Nativpräparat die ungefähre Spermiedichte abgeschätzt und anschließend mit einem WHO-Puffer aus Natriumhydrogencarbonat, Formalin, gesättigter wässriger Gentianaviolett-Lösung und destilliertem Wasser entsprechend verdünnt. Die Verdünnung soll so gewählt werden, dass es möglich ist, 200 Spermien in der Kammer auszuzählen. Anschließend werden die Spermien unter dem Mikroskop ausgezählt. Mit Hilfe des vorher gewählten Verdünnungsfaktors durch die hinzu gefügte Puffermenge kann so die Spermienkonzentration berechnet werden. Sollten keine Spermien gefunden werden, ist es zunächst nötig, die Probe zu zentrifugieren. Dies geschieht für ca. 15 Minuten bei > 3000 g. Erst wenn auch im Sediment nach gründlicher und vollständiger Durchmusterung keine Spermien gefunden werden spricht man von einer Azoospermie.

Die Motilität der Spermien sollte ebenfalls möglichst zeitnah beurteilt werden, da sich dieser Parameter sehr schnell verändern kann. Nach den WHO-Richtlinien von 1999 sollte diese Beurteilung unter einem Mikroskop mit Heizplatte erfolgen, da die Probe so konstant bei 37 °C Körpertemperatur gehalten werden kann. Nach den neuen Richtlinien von 2010 wäre dies nicht unbedingt nötig, wenn die Probe ebenfalls bei Raumtemperatur inkubiert worden ist. Die Untersuchung wird mit $10\text{ }\mu\text{l}$ Nativejakulat durchgeführt, die mit einem genormten Deckgläschen von 22×22 mm Größe bedeckt werden. So wird gewährleistet, dass die Spermien einen $20\text{ }\mu\text{m}$ breiten Spalt zwischen Objektträger und Deckgläschen haben, in dem eine freie Bewegung der Geißeln möglich ist. Nach einer kurzen Sedimentationsphase werden zweimal 200 Spermien beurteilt. Nach den WHO-Richtlinien von 1999 werden die Spermien in a-Spermien, die schnell progressiv mit zackigen Schwanzbewegungen und direkter Wahl des Weges sind, b-Spermien, welche sich langsam progressiv mit träger Bewegung und wenig Raumgewinn fortbewegen, c-Spermien, die nicht progressiv sind, sich also nur auf der Stelle bewegen, und die immotilen d-Spermien unterteilt.

Die Morphologie wird nach Lufttrocknung, Fixierung und Färbung eines Ejakulatausstrichs beurteilt. Dies geschieht z. B. mit dem Einbettmittel Eukitt und der Färbereagenz Papanicolaou. Nach WHO 1999 wird die Morphologie in normal und abnormal unterteilt. Die abnormalen Spermien werden dann weiter in Spermien mit Kopf-, Mittelstück- oder Schwanzdefekten sowie Kombinationen dieser einzelnen Defekte unterteilt. Es werden hierzu zweimal 200 Spermien ausgezählt und bewertet. Diese Untergliederung wird nach den Richtlinien von 2010 nicht mehr gefordert.

Des Weiteren wird beurteilt, ob sich in der Probe Agglutinationen zeigen. Diese Verklumpungen der Spermien können auf Antikörperreaktionen gegen selbige hinweisen. Außerdem wird ebenfalls mittels Zählkammern nach Rundzellen und Leukozyten im Ejakulat gesucht und die entsprechende Menge notiert.

Der MAR-Test dient zum Nachweis von Autoimmunantikörpern und wird mit Hilfe von Antisera durchgeführt. Es wird die Bindung von motilen Spermien an Erythrozyten, mit deren Hilfe der Test gemacht wird, beurteilt.

Auch bei der Ejakulatanalyse werden die, im Zusammenhang mit den Hormonanalysen bereits erwähnten, internen und externen Qualitätskontrollen durchgeführt (Cooper et al. 1992). Allerdings gibt es erst seit 2011 verbindliche Vorgaben für die externe Qualitätskontrolle der Ejakulatdiagnostik durch die Bundesärztekammer. Seit 2002 wird diese bereits auf freiwilliger Basis im CeRA, zusätzlich zur internen Qualitätskontrolle, durchgeführt.

Abb. 3: Normwerte für die Ejakulatanalyse nach WHO-Richtlinien (WHO 1999):

Ejakulatvolumen	$\geq 2,0$ ml
pH-Wert	$\geq 7,2$
Spermienkonzentration	≥ 20 Mio./ml
Gesamtzahl der Spermien	≥ 40 Mio./ml
Motilität	≥ 25 % a-Spermien und ≥ 50 % Kategorie a+b
Morphologie	≥ 15 % Normalformen
MAR-Test	≤ 50 %
Eosintest (Vitalität)	≥ 50 % Eosin-negative (= lebendige) Spermien
Leukozyten	< 1 Mio./ml
Glucosidase	≥ 20 mU/Ejakulat
Fruktose	≥ 13 μmol /Ejakulat
Zink	$\geq 2,4$ μmol /Ejakulat

Quelle: World Health Organization (1999)

2.3 Kryokonservierung

Nachdem die Patienten, in den meisten Fällen bei ihrer Erstvorstellung, die Ejakulatprobe abgegeben haben und diese untersucht worden ist, wurde das Ejakulat bei ausreichend guten Ergebnissen für die Kryokonservierung vorbereitet.

Nach Abgabe der Ejakulatprobe wird diese inkubiert und anschließend wie oben beschrieben untersucht und für die Kryokonservierung vorbereitet. Hierzu wird zunächst ein Kryoprotektivum (SteriTec[®]) hinzugefügt. Anschließend werden die Proben in speziell dafür vorgesehene Straws gegeben und bis auf -196 °C herunter gekühlt. Dieser Vorgang geschieht in drei Schritten. Zunächst wird langsam auf 5 °C herab gekühlt, dann schneller auf -80 °C weiter gekühlt und zum Schluss wird die Temperatur in einem sehr schnellen Gefriervorgang innerhalb von 30 Sekunden bis auf die gewünschten -196 °C gesenkt (Holoch und Wald 2011). Anschließend werden die Straws mit einem dem Patienten zugeteilten Code ordnungsgemäß gekennzeichnet und in dem Behälter für die kryokonservierten Proben gelagert. Ein kleiner Teil wird allerdings sofort wieder aufgetaut und auf motile Spermien untersucht, da Studien ergeben haben, dass eine künstliche Befruchtung nur mit beweglichen Spermien möglich ist.

Ebenso verfährt man mit Hodengewebe, das zuvor unter Narkose operativ gewonnen wurde. Zunächst erfolgt die Inkubation mit einem Kryoprotektivum, dann der Gefriervorgang. Kleine Aliquots dieser kryokonservierten Proben werden anschließend auf Spermien untersucht, um über eine dauerhafte Lagerung für eine spätere assistierte reproduktive Therapie entscheiden zu können.

Verlaufen diese Untersuchungen erfolgreich, können die übrigen Proben dauerhaft kryokonserviert gelagert bleiben. Studien haben ergeben, dass eine Lagerung über zwanzig bis dreißig Jahre und länger möglich ist, ohne dass die Probe großen Schaden nimmt (Clarke et al. 2006).

Die Kosten für die Kryokonservierung werden in der Regel nicht von der Krankenkasse übernommen. Dem Patienten werden einmalig die nötigen Untersuchungen und der Gefriervorgang berechnet. Hinzu kommen jährliche Depotgebühren für die Lagerung.

Nach dem Tod eines Patienten, muss das Depot umgehend vernichtet werden. In Deutschland ist es nach dem Versterben eines Patienten nicht erlaubt, mit dessen kryokonservierten Spermien das Verfahren einer assistierten Reproduktion einzuleiten (§ 4 Absatz 1 Satz 3 ESchG).

2.4 Einteilung und Zusammenfassung von Therapiemethoden

Es gibt die verschiedensten Therapiemöglichkeiten für die vielfältigen Tumorerkrankungen. Im Laufe der Zeit kommen immer neue Formen hinzu, die die Prognose der Patienten verbessern sollen. Für einige Substanzen in Chemotherapieprotokollen werden höhere toxische Potenziale angenommen als für andere und auch die Höhe der Bestrahlungsdosen bzw. die Lokalisation des Bestrahlungsfeldes haben unterschiedliche Auswirkungen auf die posttherapeutische Fertilität eines Mannes. Um eine Aussage über die Toxizität, insbes. die Gonadotoxizität, der unter-

schiedlichen Therapieformen treffen zu können, ist es nötig, diese sinnvoll zu gruppieren. Diese Gruppierung wurde innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen vorgenommen.

In den sechs großen Gruppen der Patientin mit Hodentumoren, Lymphomen, Leukämien, Sarkomen, sonstigen Tumoren bzw. nicht-malignen Erkrankungen wurden in dieser Studie jeweils der Einfluss einer durchgeführten Chemotherapie bzw. Bestrahlung auf die Hodenfunktion untersucht. Hierzu wurden die Spermienkonzentration, die FSH-Werte und das Hodenvolumen jeweils vor und nach der Therapie sowie der Body-Mass-Index erfasst. Es wurde das Auftreten einer posttherapeutischen Azoospermie ebenso untersucht wie die Erholung der Spermatogenese. Das Zeitintervall zwischen Therapie und Ejakulatnachuntersuchung wurde dokumentiert.

Darüber hinaus kamen noch für die einzelnen Gruppen spezifische Parameter hinzu, die in die statistische Auswertung mit aufgenommen wurden. Diese sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

2.4.1 Hodentumoren

Patienten mit Hodentumoren erhielten, unabhängig davon, ob es sich um ein Seminom oder ein Nicht-Seminom handelte, zunächst eine Orchiektomie des betroffenen Hodens und zumeist auch eine Probeexzision des kontralateralen Hodens, um evtl. Malignomvorstufen (testikuläre intraepitheliale Neoplasie, TIN) nicht zu übersehen. Durch einen bereits vorhandenen Hodentumor steigt das Risiko für den kontralateralen Hoden, ebenfalls einen Hodentumor zu entwickeln auf 5-6 % (Kliesch et al. 2003). Dann wurden die Patientin des Kollektivs, je nach ihrer Tumorart, in solche mit einem Seminom und solche mit einem Nicht-Seminom unterschieden. Anschließend wurden die Patienten je nach ihrem erhaltenen Therapieregime eingeteilt. So wurden die Gruppen Chemotherapie und Bestrahlung unterschieden. Auf diese Art konnte zunächst evaluiert werden, wie häufig eine Chemotherapie bzw. Bestrahlung durchgeführt worden ist.

Innerhalb der Gruppe der Patienten, die eine Chemotherapie durchlaufen haben, wurde erneut unterschieden, ob die Patienten das Standard-Schema PEB mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin erhielten. Wenn dies der Fall war, wurde die Anzahl der Zyklen ausgewertet. Im Gegensatz hierzu wurden die Patienten, die eine Carboplatin-Monotherapie oder eine andere Kombination von Zytostatika bekamen, betrachtet.

2.4.2 Lymphome

Bei den Lymphomen wurde insbesondere betrachtet, ob es sich bei der Erkrankung um ein Hodgkin-Lymphom oder ein Non-Hodgkin-Lymphom handelte. Anschließend wurde auch hier die Art der Therapie analysiert und in die Gruppen Chemotherapie und Bestrahlung unterteilt. Des Weiteren wurde insbesondere darauf geachtet, ob das Chemotherapie-Schema, das die Patienten erhielten, Procarbazin enthalten hat oder nicht. Der Grund dafür ist, dass Procarbazin in der Literatur als besonders gonadotoxisch gilt und heraus gefunden werden soll, ob sich diese Annahme in dieser Studie bestätigen lässt.

Procarbazin

Procarbazin ist ein Prodrug, das zur wirksamen Substanz Azoprocabazin umgewandelt wird und zur Gruppe der Alkylantien gehört. Das Zytostatikum wird sowohl zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms als auch – und das insgesamt häufiger – bei den Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Es wird in der Leber und in den Erythrozyten metabolisiert. Zu den Nebenwirkungen der Therapie mit Procarbazin gehören Thrombozytopenien, Leukozytopenien, Übelkeit, Erbrechen, Leberschäden und die Sterilität (Fesler et al. 2010).

Procarbazin ist Bestandteil verschiedener Chemotherapieprotokolle, wie z. B. dem MOPP-Schema, das Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin und Prednison beinhaltet und bei Bedarf mit Rituximab und Cyclophosphamid erweitert werden kann (C-MOPP-R), oder dem COPP- bzw. dem BEACOPP-Schema, das Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison enthält. Letzteres enthält das Procarbazin z. B. in einer Dosis von 100 mg/m²/d p. o. an den ersten sieben Tagen eines Chemotherapiezyklus, der insgesamt 21 Tage dauert. Von diesen Zyklen sind i. d. R. sechs bis acht nötig.

In der Literatur wird beschrieben, dass von den Patienten, die im Rahmen ihrer Chemotherapie alkylierende Substanzen wie Procarbazin oder Cyclophosphamid erhalten haben, bis zu 90-100 % eine verlängerte vorübergehende oder bleibende Azoospermie behalten haben im Vergleich zu solchen, die nach anderen Protokollen, wie z. B. dem ABVD-Schema, das keine alkylierenden Zytostatika enthält, therapiert worden sind (Bokemeyer et al. 1994, Harel et al. 2011).

Da ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Procarbazin und einer späteren Infertilität bei Jungen angenommen wird, hat man z. B. beim OPPA-Schema, das in der Pädiatrie zur Therapie von Hodgkin-Lymphomen eingesetzt wird und Vincristin, Procarbazin, Prednison und

Adriamycin enthält, reagiert und bei Jungen das Procarbazin durch Etoposid ersetzt (OEPA-Schema). Bei Mädchen hat das Procarbazin weniger Einfluss auf die Ovarien, sodass sie weiterhin nach dem OPPA-Protokoll mit Procarbazin therapiert werden können. Die Ergebnisse bezüglich des Überlebens und Rezidivrisikos sind vergleichbar, sodass ein Austausch des Procarbazins gegen Etoposid durchaus vertretbar ist (Mauz-Körholz et al. 2010). Im Vergleich zu Jungen, die nach dem OPPA-Protokoll behandelt worden sind, zeigten sich beim OEPA-Protokoll nach Therapieende weniger azoosperme Patienten. Die nachuntersuchten Jungen hatten ebenfalls signifikant häufiger normale FSH- und LH-Werte, wenn sie eine Procarbazin-freie Chemotherapie erhielten. Bei den Patienten, die das OPPA-Schema erhalten haben, waren diese Laborparameter regelhaft erhöht (Schellong et al. 1999).

2.4.3 Leukämien

Die Patienten mit einer Form der Leukämie wurden ebenfalls in ihre entsprechenden Kategorien, also in die Gruppen AML, ALL und CML unterteilt. Die CLL fand keine Berücksichtigung, da sie zum einen den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen ist, und zum anderen im vorhandenen Patientenkollektiv nicht vorgekommen ist.

Nach dieser Gruppierung wurde das Augenmerk auf die Therapieform gelegt und analysiert, welchen Einfluss eine Chemotherapie bzw. eine Bestrahlung auf die Fertilität hat und ob es dabei signifikante Unterschiede gibt, was die o. g. individuellen Voraussetzungen des Patienten im Bezug auf die Untersuchungsergebnisse angeht.

2.4.4 Sarkome

Die Sarkome wurden in die Untergruppen Osteosarkome, Ewing-Sarkome und Weichteilsarkome unterteilt und anschließend dahingehend beurteilt, wie sie behandelt worden sind. Auch der Einfluss der übrigen bereits genannten Parameter wurde bzgl. des Auftretens einer permanenten Azoospermie bzw. der Erholung der Spermatogenese untersucht.

2.4.5 Nicht-onkologische Krankheitsbilder

Auch die Patienten, die eine möglicherweise fertilitätseinschränkende Therapie aus anderen Gründen als einen malignen Prozess erhielten, wurden untersucht, da es interessant ist, herauszufinden, ob solche Patienten prinzipiell eher eine vollständige Erholung der Spermatogenese erfahren. Das würde zeigen, dass die Art der Erkrankung evtl. einen größeren Einfluss auf das Eintreten oder Fernbleiben einer Azoospermie haben könnte als die Therapie selbst, da die Patienten z. T. nicht weniger gonadotoxische Zytostatika bekommen als die Patienten, die sich einer Krebstherapie unterziehen. So gilt z. B. Cyclophosphamid, das auch zur Therapie einer aggressiv verlaufenden Form der Wegener-Granulomatose oder rheumatischer Erkrankungen eingesetzt wird und nicht nur zur Behandlung von malignen Lymphomen oder anderen malignen Tumorerkrankungen, als potenziell fertilitätseinschränkend. Die Erholung der Spermatogenese trat in einer Studie in 82 % der Fälle ein, wenn kein Cyclophosphamid verabreicht wurde und nur in 30 % nach einem Cyclophosphamid-enthaltenden Schema. Die Dosis scheint ein wichtiger prognostischer Faktor für die Erholung der Spermatogenese bzw. die permanente Schädigung zu sein, da die Männer, die mehr als 7,5 mg/m² erhielten sehr viel häufiger eine Azoospermie zurück behalten haben als solche, die weniger als 7,5 mg/m² verabreicht bekommen haben (Dooley und Nair 2008).

Auch eine Immunsuppression im Vorfeld einer Stammzelltransplantation, wie z. B. bei der aplastischen Anämie, kann dazu führen, dass die Spermatogenese gestört ist und sich evtl. nicht mehr vollständig erholen kann.

2.4.6 Sonstige Malignome

Da die absolute Anzahl an anderen Tumorentitäten im vorliegenden Patientenkollektiv nicht besonders hoch war, wurden diese Malignome in einer Gruppe zusammen gefasst. Innerhalb der Gruppe wurde allerdings beschreibend noch einmal in Schilddrüsen-, Hirn-, Prostata- und andere Tumoren unterteilt. Diese wurden entsprechend ihrer Therapie weiter untergliedert. Aufgrund der kleinen Patientenzahl wurde nur grob zwischen den Möglichkeiten der Operation, Chemotherapie und Bestrahlung unterschieden.

2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden die gesammelten Daten aus der Datenbank Androbase[®], die telefonisch in Erfahrung gebrachten Informationen und die Daten aus den Patientenakten des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie, die in Papierform oder mikroverfilmt vorlagen, genutzt.

Diese wurden zunächst im Programm Microsoft Excel 2007 für Windows[®] in Tabellen eingetragen, wenn nötig kodiert und anschließend deskriptiv beschrieben. Außerdem wurden die Daten in das Statistikprogramm IBM[®] SPSS Statistics 20 für Windows[®] übertragen und hiermit ebenfalls ausgewertet.

Der deskriptive Teil der statistischen Auswertung beschreibt absolute und relative Häufigkeiten der einzelnen Untergruppen, in die man die Patienten unterteilen kann, sowie die Lagemaße arithmetischer Mittelwert und Median und die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte. Des Weiteren wurde die Standardabweichung als Streuungsmaß berechnet.

Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv in einer Kreuztabelle bzgl. der absoluten Häufigkeit und des Auftretens einer Azoospermie nach Abschluss der Therapie untersucht.

Weiterhin wurden die Daten mit Hilfe des Binomial-Tests für dichotome Verteilungen auf signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede im Bezug auf das Auftreten einer Azoospermie (ja oder nein) abhängig von verschiedenen Parametern untersucht. Hierzu wurde die binomiale Regression (schrittweise rückwärts) eingesetzt, sodass nach Entfernung der Parameter, die wenig Einfluss auf das Auftreten einer Azoospermie hatten, am Ende die Faktoren hervor traten, die für das Outcome der Patienten von Bedeutung waren.

In einem weiteren Schritt wurde gegebenenfalls der Chi-Quadrat-Test eingesetzt, um zu zeigen, ob es signifikante Zusammenhänge bzw. Unterschiede zwischen verschiedensten Parametern, wie der Diagnose oder speziellen therapeutischen Vorgehensweisen, und einer anschließenden Azoospermie, gibt.

Ebenso eingesetzt wurde der t-Test für unabhängige Stichproben. Hiermit wurde die Mittelwertgleichheit der FSH-Werte vor und nach Abschluss der Therapie bei den Patienten mit Lymphomen untersucht.

2.6 Ethikvotum

Es liegt von den Patienten eine allgemeine Einverständniserklärung zur Nutzung der vorhandenen Daten, genehmigt durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe (ÄKWL)

und der medizinischen Fakultät, vor (Registrierungsnummer 4INie vom 17. 02.2004, aktualisiert zuletzt am 28.02.2011).

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Von den 1297 Patienten, die sich bis Ende 2009 im Centrum für Reproduktionsmedizin zur Kryokonservierung von Spermien vorgestellt haben, liegen von 453 Patienten (34,93 %) Informationen über Nachkontrollen des Ejakulates bzw. die Erholung oder dauerhaften Schädigung der Spermatogenese vor.

Die Patienten waren im Mittel 26,68 Jahre alt. Das entsprach einem Median von 27 Jahren und einer Standardabweichung von 7,07. Der jüngste Patient war bei seiner Erstvorstellung zwölf Jahre alt und der älteste 59 Jahre. Der Body-Mass-Index lag durchschnittlich bei 24,23 bei einem Median von 23,7 und einer Standardabweichung von 4,04. Hier reichte die Spannweite vom niedrigsten Wert von 15,7 bis zum höchsten Wert mit 52,6.

Die durchschnittliche Zeit, die zwischen der Erstvorstellung und der Messung der besten bzw. bei bleibender Azoospermie zuletzt kontrollierten Spermienkonzentration lag, betrug im Durchschnitt 40,17 Monate bei einem Minimalwert von fünf Monaten und einem Maximum von 206 Monaten.

Die Patienten wurden zunächst in die sechs großen Gruppen Hodentumoren, Lymphome, Leukämien, Sarkome, sonstige maligne Tumoren und nicht-onkologische Patienten unterteilt. Die größte Gruppe bilden die Hodentumoren mit fast der Hälfte des nachuntersuchten Patientenkollektivs. Ein gutes Viertel der Patienten hatte eine Lymphomform und das übrige knappe Viertel verteilte sich auf die anderen vier Untergruppen, wobei die nicht-onkologischen Patienten mit nur 2,65 % die mengenmäßig kleinste Gruppe darstellen:

Abb. 4: Aufteilung der Patienten nach Diagnosen:

Diagnosegruppe	Anzahl absolut	Anteil prozentual
Hodentumor	224	49,45 %
Lymphom	125	27,59 %
Leukämie	40	8,83 %
Sarkom	32	7,06 %
Sonstige Malignome	20	4,41 %
Nicht-onkologisch	12	2,65 %
Insgesamt	453	100 %

Von den 453 Patienten erhielten 266 im Rahmen ihrer Therapie eine Operation. Das entspricht 58,72 %. Insgesamt 352 Patienten (77,70 %) unterzogen sich in irgendeiner Form einer Chemotherapie und 182 Patienten (40,18 %) wurden bestrahlt.

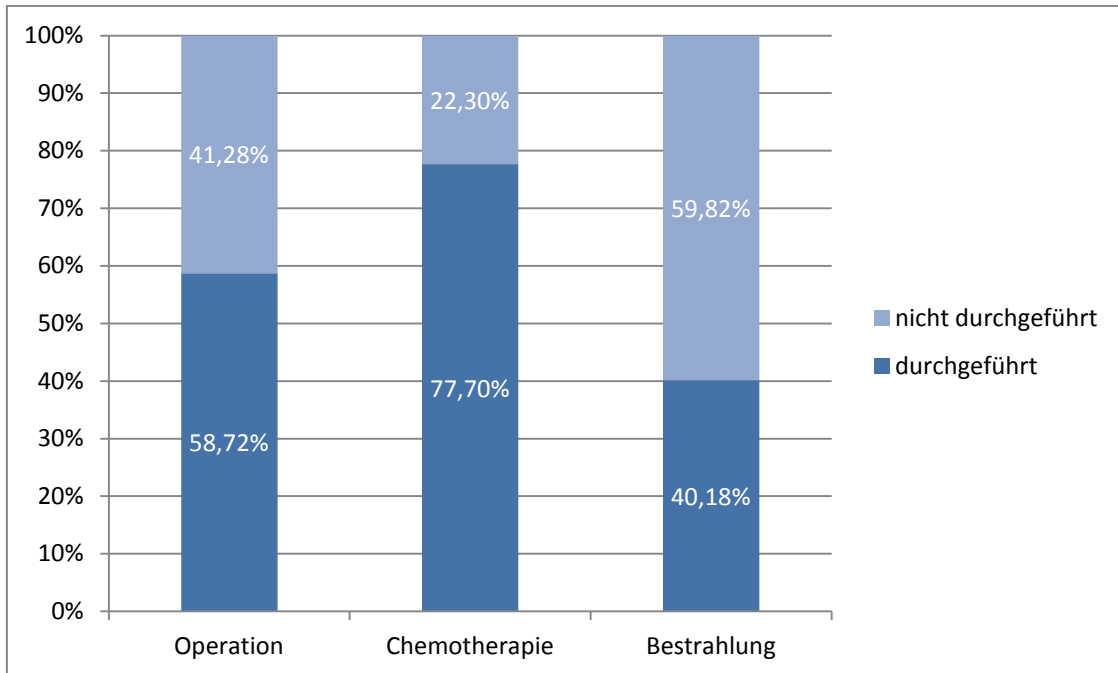


Abb. 5: Durchgeführte Therapiemodalitäten

Das Einzelhodenvolumen der Patienten bei der Erstvorstellung im CeRA betrug im Mittel 25,23 ml bei einem Median von 24 ml und einer Standardabweichung von 10,01 ml. In die Beurteilung ging immer das Volumen des größeren bzw. einzigen verbliebenen Hodens ein. Der kleinste gemessene Wert lag bei 8 ml, der größte bei 91 ml. Nach Abschluss der Therapie, zu dem Zeitpunkt an dem sich die beste nachgemessene Spermienkonzentration im Ejakulat zeigte, betrug das mittlere Volumen des größeren Hodens bzw. des verbliebenen Einzelhodens durchschnittlich 21,42 ml bei einem Median von 20 ml und einer Standardabweichung von 8,19 ml. Der Minimal- und Maximalwert lag bei 3 ml bzw. 50 ml.

Nach Abschluss der Therapie zeigten 307 Patienten (67,77 %) eine Spermienkonzentration von mindestens 0,1 Mio./ml. Allerdings wurde nur bei 37,13 % dieser Männer, was einer Gesamtanzahl von 114 Patienten, also 25,16 % des Gesamtkollektivs, entspricht, eine Spermienkonzentration von mehr als 20 Mio./ml, also eine Normozoospermie, nachgewiesen. Wenn man die seit 2010 geltenden Richtwerte aus der fünften Auflage der WHO-Kriterien zur Samenanalyse bei Menschen, die für das vorhandene Patientenkollektiv noch nicht galten, als Grundlage nimmt, lag bei 30,68 % (139 Patienten) eine normale Spermienkonzentration vor. Der untere Grenzwert liegt hier für die normale Spermienkonzentration bei 15 Mio./ml (Cooper et al. 2010). Bei 29 Männern (6,40 %) wurden zwar Spermien nachgewiesen, allerdings waren diese nur in einer sehr geringen Konzentration von weniger als 0,1 Mio./ml nachzuweisen. Dieser Befund wird als Kryptozoospermie definiert (WHO 1999, WHO 2010). 117 Patienten (25,83 %) behielten bei jeglichen Nachkontrollen des Ejakulates eine vollständige Azoospermie zurück.

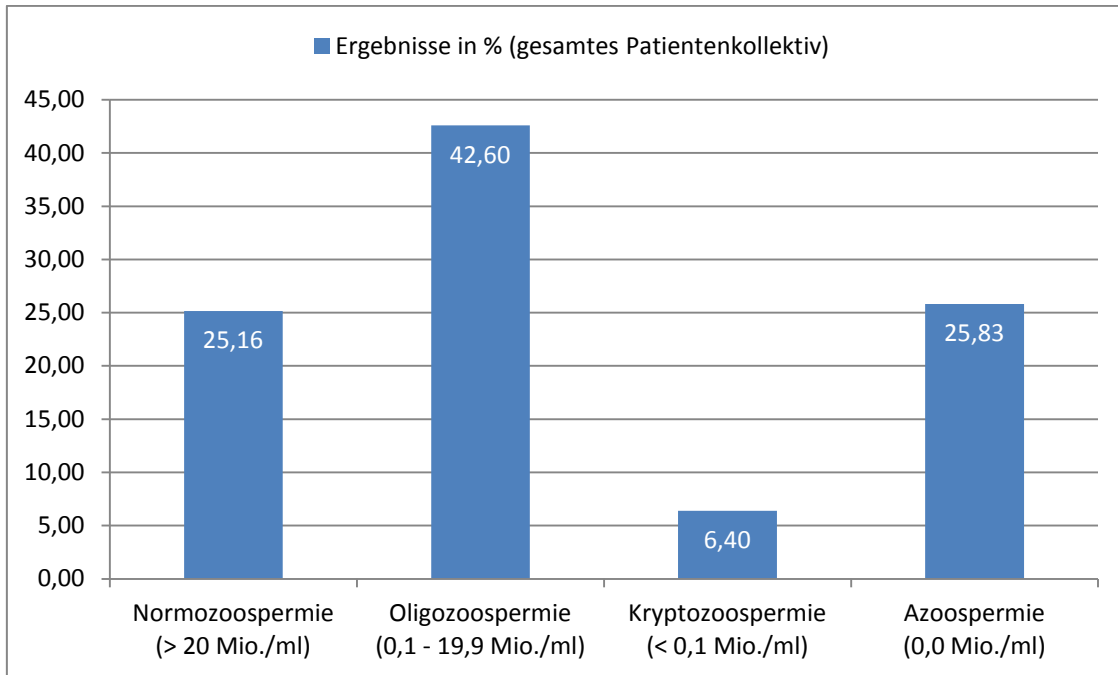


Abb. 6: Ergebnisse der Ejakulatanalysen nach Therapieende für das gesamte Patientenkollektiv

Bei der Auswertung mittels SPSS zeigten sich verschiedene Zusammenhänge. Untersucht man die Parameter Alter bei Erstvorstellung, Body-Mass-Index, Chemotherapie, Radiatio, Hodenvolumen vor und nach der Therapie, Spermienkonzentration bei Erstvorstellung sowie die prä- und posttherapeutischen FSH-Werte, zeigt sich im Binomialtest nach Modellierung durch die schrittweise Entfernung jeweils eines Terms eine signifikante positive Korrelation zum Verbleiben einer Azoospermie beim BMI ($p = 0,018$), Einsatz einer Chemotherapie ($p = 0,016$), Einsatz einer Bestrahlung ($p < 0,001$) und im Bezug auf den posttherapeutisch gemessenen FSH-Wert ($p < 0,001$). Eine inverse Korrelation zeigte sich im Bezug auf die Spermienkonzentration im Ejakulat bei Erstvorstellung ($p = 0,006$). Bei der Modellierung wurden die nicht signifikanten Terme entfernt. Dies sind in diesem Fall das Alter bei Erstvorstellung, das Hodenvolumen sowie der prätherapeutische FSH-Wert.

Bei einer zweiten Auswertung wurde der FSH-Wert nicht berücksichtigt, da dieser nichts über die Wahrscheinlichkeit zur Erholung der Spermatogenese aussagt, sondern eher einen Parameter darstellt, der als Folge einer eingeschränkten Spermatogenese zu verstehen ist und nicht als deren Ursache. Durch die starke Signifikanz der ersten Auswertung, ist dieser Wert dort sehr ins Gewicht gefallen. Bei diesem Binomialtest erwiesen sich eine durchgeführte Chemotherapie ($p = 0,010$) und eine stattgefundene Bestrahlung ($p < 0,001$) als sehr bzw. hoch signifikant mit einer positiven Korrelation. Eine signifikante negative Korrelation zeigte das Hodenvolumen nach Therapie ($p = 0,041$) und die bei der Erstvorstellung bestimmte Spermienkonzentration ($p < 0,001$). Ausgeschlossen wurden bei dem Test nach der jeweiligen schrittweisen Modellie-

rung das Hodenvolumen vor der Therapie, der BMI und das Alter des Patienten bei der Erstvorstellung.

3.2 Hodentumoren

Die Hodentumorpatienten wurden in die drei Gruppen Seminome, Nicht-Seminome bzw. unbekannter Keimzelltumor unterteilt. Bei letzteren war aus den Befunden nicht mehr zu eruieren, welche der beiden Tumorformen vorlag.

Von den 224 Hodentumorpatienten gehörten 100 (44,64 %) in die Gruppe der Seminome und 103 (45,98 %) zu den Nicht-Seminomen. Die übrigen 21 Patienten mit Hodentumoren (9,38 %) mussten der Gruppe „unbekannter Keimzelltumor“ zugeordnet werden.

Bei 223 der Patienten (99,55 %) wurde eine komplette Orchiektomie durchgeführt. Ein Patient (0,45 %) konnte hodenerhaltend operiert werden. Dieser Patient gehörte zur Untergruppe der unbekanntem Tumorformen.

Einer Chemotherapie unterzogen sich 151 Männer (67,41 %) mit einem Hodentumor. Auf die verschiedenen Tumortypen verteilte sich diese Therapieform wie folgt: 46 der 100 Seminom-Patienten (46,00 %) sowie 91 der 103 Nicht-Seminom-Patienten (88,35 %) wurden mittels Zytostatika behandelt. Bei der dritten Gruppe mit den Patienten, bei denen die Tumorart nicht mehr eindeutig nachvollziehbar war, liegt der Anteil bei 14 von 21 Patienten (66,67 %). Der größte Teil der Hodentumorpatienten wurde nach den Standard-Schemata mit einer Carboplatin-Monotherapie oder nach dem PEB-Schema mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin behandelt.

Carboplatin erhielten insgesamt 21 Patienten, was 13,91 % der Patienten entspricht, die eine Chemotherapie bekommen haben. 18 dieser 21 Patienten (85,71 %) hatten ein Seminom und drei (14,29 %) ein Nicht-Seminom. 102 der 151 Patienten (67,55 %) wurden nach dem PEB-Regime therapiert. Sie bekamen dabei einen bis sechs Zyklen des Schemas verabreicht. Sechs Patienten (5,88 %) erhielten einen Zyklus, 28 Patienten (27,45 %) zwei Zyklen, 40 Patienten (39,22 %) drei Zyklen, 15 Patienten (14,71 %) vier Zyklen, ein Patient (0,98 %) fünf Zyklen und drei Patienten (2,94 %) sogar sechs Zyklen des Protokolls. Der Durchschnitt lag damit bei 2,6 Zyklen.

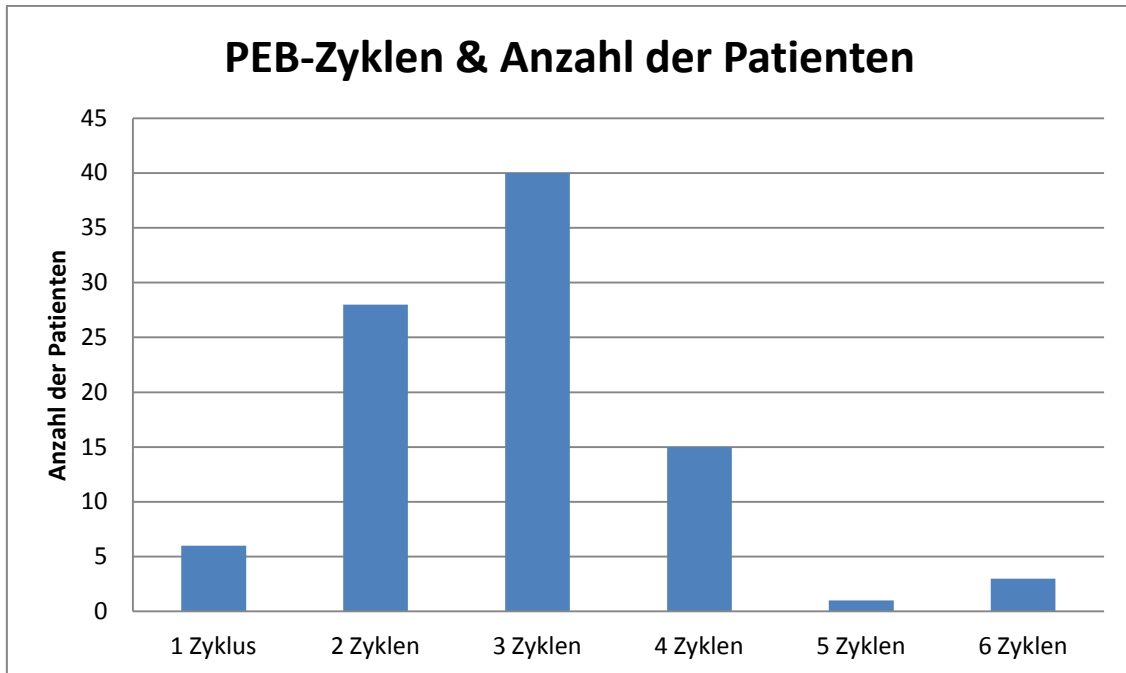


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Zyklen nach dem PEB-Schema

Im Mittel erhielten die Patienten mit einem Seminom 2,85 Zyklen des PEB-Schemas, diejenigen mit einem Nicht-Seminom unterzogen sich durchschnittlich 2,51 Zyklen und die Gruppe der Patienten, deren Tumorform keiner der beiden Gruppen eindeutig zugeordnet werden konnte, bekamen im Mittel 2,7 Zyklen des Regimes.

Bei neun Patienten waren die eingesetzten Zytostatika nicht zu ermitteln. Dies betraf einen Patienten mit einem Seminom, sechs Patienten mit einem Nicht-Seminom und zwei Patienten, bei denen die Tumorart nicht bestimmbar war.

Eine Bestrahlung kam bei 72 Patienten zum Einsatz. Dies entsprach 39,56 % aller 182 bestrahlten Patienten im Kollektiv. Mit einer Anzahl von 59 Patienten (81,94 %) hatte der Großteil dieser 72 Patienten ein Seminom. Diese Tatsache war allerdings zu erwarten, da Semine sehr strahlensensibel sind und diese Therapieform daher früh eingesetzt wird, während bei den Nicht-Seminomen direkt die Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin eingeleitet wird. Acht Patienten (11,11 %), die bestrahlt wurden, hatten ein Nicht-Seminom und bei fünf Patienten (6,94 %) war die Tumorunterart unklar. Anders gesagt wurden 59,00 % der Patienten mit Seminom bestrahlt, 7,77 % der Patienten mit einem Nicht-Seminom und 25,00 % der Patienten, die zu Gruppe der „unbekannten Keimzelltumoren“ gehörten.

	Seminome	Nicht-Seminome
Orchiektomie	100 (100,0 %)	103 (100,0 %)
Chemotherapie	46 (46,0 %)	91 (88,4 %)
Bestrahlung	59 (59,0 %)	8 (7,8 %)

Abb. 8: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem Hodentumor

Da eine Erholung der Spermatogenese bzw. deren dauerhafte Schädigung durch eine Art von Krebs oder ihre Therapie im Fokus dieser Studie steht, soll dies im Folgenden genauer betrachtet werden.

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Erstvorstellung der Patienten im CeRA und der Ejakulatkontrolle, die die beste Spermienkonzentration lieferte, bzw., beim Verbleib einer Azoospermie, die Zeit bis zur letzten durchgeführten Kontrolle, lag bei den Patienten mit einem Hodentumor im Mittel bei 35,79 Monaten mit einem Minimum von 5 Monaten und einem Maximum von 157 Monaten.

Von allen Patienten mit einem Hodentumor behalten 18,8 % eine Azoospermie nach Abschluss der Therapie zurück, bei 4,0 % der Patienten beträgt die Spermienkonzentration im Ejakulat weniger als 0,1 Mio./ml im Sinne einer Kryptozoospermie. Bei den übrigen 77,2 % erholte sich die Spermatogenese wieder auf eine Konzentration von mehr als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat oder wurde nie durch die Therapie herabgesetzt. Allerdings betrug die Spermienkonzentration nur bei 26,8 % der Männer mit Hodentumoren mehr als 20 Mio./ml, sodass sie als normozoosperm galten.

Dadurch, dass es sich um die größte Gruppe des Patientenkollektivs handelt, stellen die azoospermischen Patienten nach Hodentumor insgesamt 35,9 % aller azoospermischen Patienten dar. Diese Ergebnisse lassen sich weiter nach der genauen Form des Hodentumors unterscheiden. Von den 100 Seminom-Patienten behalten zwanzig (20,0 %) eine vollständige Azoospermie zurück. Bei den Nicht-Seminomen liegt der Anteil mit zwanzig von 103 Patienten bei 19,4 %.

Die folgenden Tabellen sollen als Zusammenfassung der Ergebnisse dienen:

	Anzahl (absolut)	Anteil (prozentual)
Normozoospermie (> 20 Mio./ml)	60	26,8 %
Oligozoospermie (0,1-19,9 Mio./ml)	113	50,4 %
Kryptozoospermie (< 0,1 Mio./ml)	9	4,0 %
Azoospermie (0,0 Mio./ml)	42	18,8 %

Abb. 9: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Hodentumorpatienten insgesamt

	Seminome (100)	Nicht-Seminome (103)
Normozoospermie (> 20 Mio./ml)	29 (29,0 %)	26 (25,2 %)
Oligozoospermie (0,1-19,9 Mio./ml)	4 (4,0 %)	4 (3,9 %)
Kryptozoospermie (< 0,1 Mio./ml)	47 (47,0 %)	53 (51,5 %)
Azoospermie (0,0 Mio./ml)	20 (20,0 %)	20 (19,4 %)

Abb. 10: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Hodentumorpatienten differenziert nach Seminom und Nicht-Seminom

Bei dem mittels SPSS durchgeführten Binomialtest zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern und dem Auftreten einer Azoospermie nach der Therapie des jeweiligen Hodentumors. So waren z. B. Männer, die ein Nicht-Seminom hatten, signifikant ($p = 0,033$) häufiger von einer posttherapeutischen Azoospermie betroffen als solche, die ein Seminom hatten. Dies erscheint auf den ersten Blick schlecht nachvollziehbar, da die absoluten Zahlen sowie die prozentualen Anteile, wie bereits oben dargestellt, fast gleich sind. In diesem speziellen Fall ist es allerdings von immenser Bedeutung, das gesamte Therapiekonzept der Erkrankung zu berücksichtigen. Es macht nämlich in der statistischen Auswertung mittels binomialer Regression (schrittweise rückwärts) einen hoch signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied, ob eine Bestrahlung des Patienten vorgenommen worden ist oder nicht. Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterziehen mussten, blieben also hoch signifikant häufiger auf Dauer azoosperm. Betrachtet man anschließend die Häufigkeit mit der Seminome und Nicht-Seminome bestrahlt werden, lässt sich dieses Ergebnis erklären. Wie oben bereits beschrieben hatte von den 72 Patienten, die im Rahmen ihrer Therapie bestrahlt wurden, mit insgesamt 59 Männern der Großteil ein Seminom. Nur acht Patienten hatten ein Nicht-Seminom und erhielten eine Bestrahlung und die übrigen fünf Patienten gehörten zur Gruppe derer, bei denen die Tumorart nicht mehr nachvollziehbar war. Es wurde also bei 59,0 % der Patienten mit der Diagnose Seminom und nur bei 7,77 % aus der Gruppe der Nicht-Seminome eine Bestrahlung durchgeführt. Hier findet sich also ein deutlicher Unterschied im Therapieregime. Dieser ist die Ursache für das insgesamt ausgeglichene Ergebnis hinsichtlich des relativen Azoospermievorkommens. Da die Bestrahlung signifikant schlechter für die Erholung der Spermatogenese ist, aber gleichzeitig auch die Diagnose Nicht-Seminom im Vergleich zum Seminom ein sehr viel schlechteres Outcome zeigt, ist das Gesamtergebnis der Spermienquantität nach Abschluss der jeweiligen Therapie wieder ausgeglichen.

Den negativen Einfluss der Bestrahlung auf die Spermatogenese zeigt auch der hoch signifikante ($p < 0,001$) Chi-Quadrat-Test für den in einer Kreuztabelle die Bestrahlung der Azoospermie gegenüber gestellt wurde. Hier wurden die 203 Patienten, die eindeutig ein Seminom oder Nicht-Seminom hatten, eingeschlossen. Davon wurden 136 nicht bestrahlt und 67 Patienten erhielten eine Bestrahlung. Insgesamt wurde nach Abschluss der Therapie bei 40 Männern eine Azoospermie diagnostiziert, bei den übrigen 163 fanden sich Spermien im Ejakulat. Es lässt

sich feststellen, dass 23 der 67 (34,33 %) bestrahlten Patienten azoosperm bleiben. Im Vergleich dazu ist dies nur bei 17 der 136 (12,50 %) nicht bestrahlten Männern der Fall.

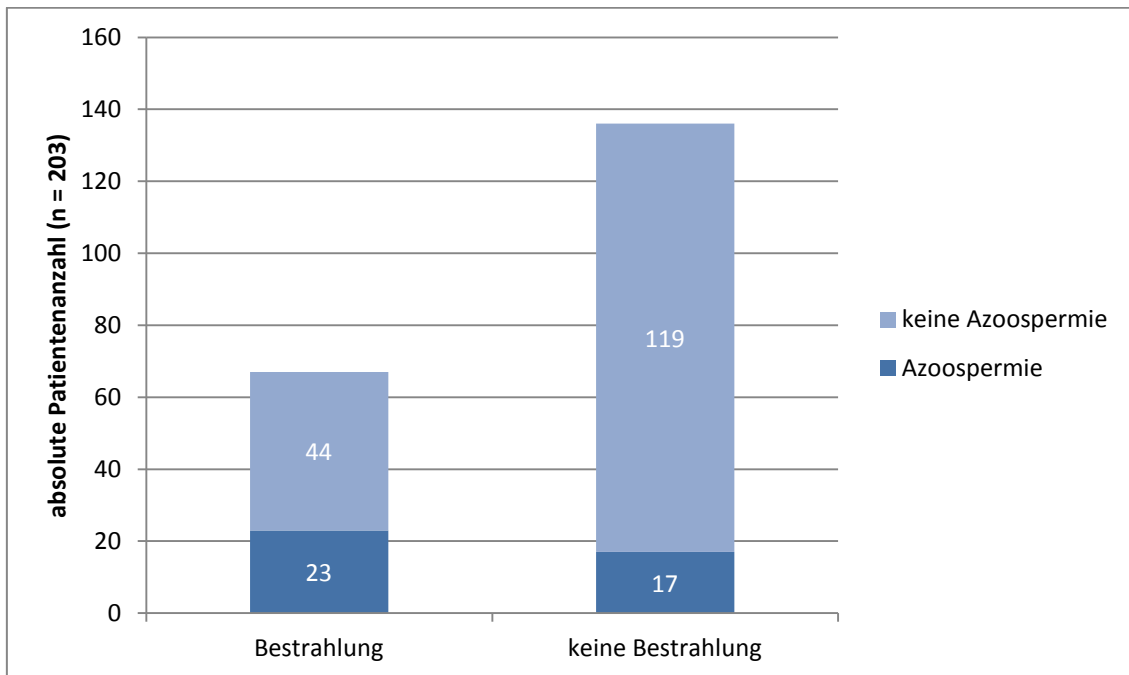


Abb. 11: Bestrahlung und Azoospermie bei den Hodentumorpatienten insgesamt (absolute Zahlen)

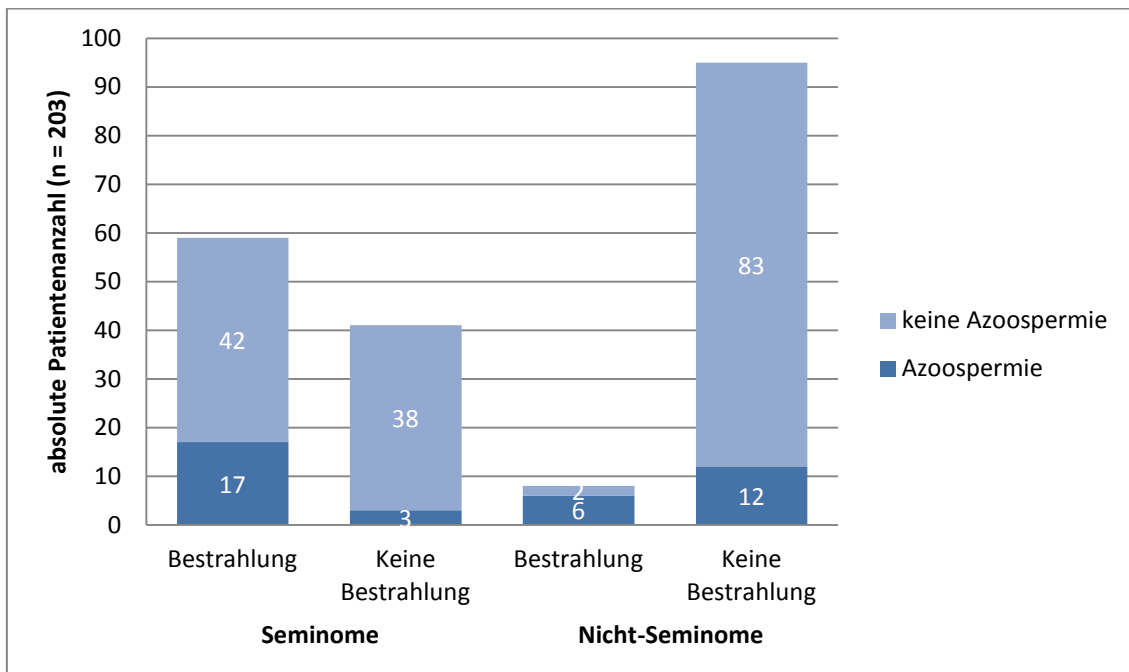


Abb. 12: Bestrahlung und Azoospermie: Aufteilung in Seminome und Nicht-Seminome (absolute Zahlen)

Von Bedeutung ist auch die Spermienkonzentration im Ejakulat bei der Erstvorstellung, also vor Beginn der potenziell gonadotoxischen Therapie. Hier findet sich eine inverse Korrelation, d. h. je geringer die Konzentration vorher war, desto eher fand sich bei Kontrolluntersuchungen eine Azoospermie ($p = 0,004$).

Die folgenden Boxplot-Whisker-Diagramme zeigen das Vorkommen der Spermienkonzentrationen im Ejakulat, bzw. in den folgenden Tabellen die FSH-Werte und Einzelhodenvolumina, jeweils vor Therapiebeginn und Abschluss einer solchen. Die Kästen (Boxplots) zeigen jeweils die mittleren 50 % des Patientenkollektivs an, also vom ersten Quartil (Unterrand des Kastens) bis zum dritten Quartil (Oberrand des Kastens). Die umgebenden Linien (Whiskers) reichen vom Minimal- bis zum Maximalwert.

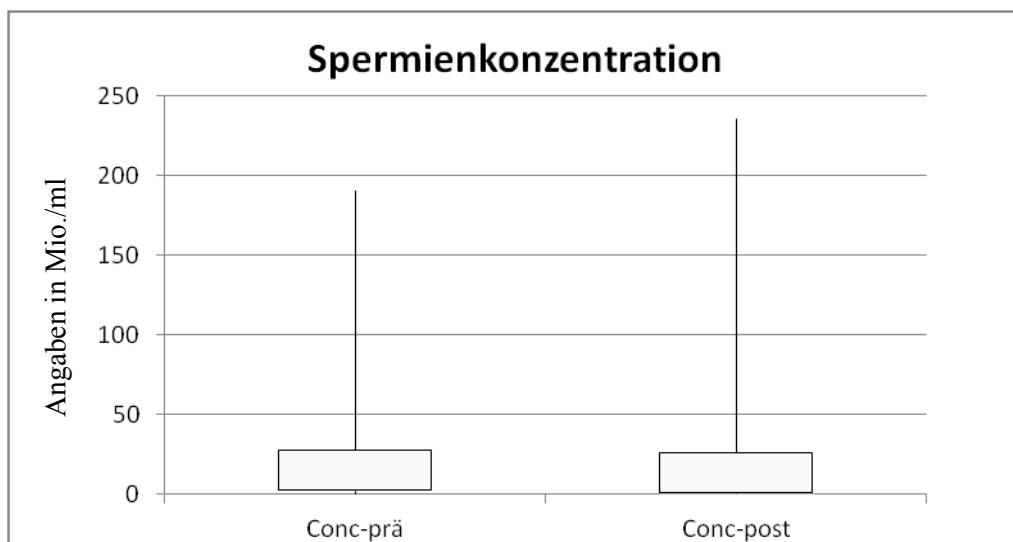


Abb. 13: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit Hodentumoren vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post)

Das Alter der Patienten bei der Erstvorstellung sowie der BMI zeigen sich als nicht signifikant. Wenn man noch weitere Variablen, wie die Durchführung einer Chemotherapie, das Einzelhodenvolumen vor und nach der Therapie und den FSH-Wert vor und nach der Therapie, mit in die Auswertung einbezieht, zeigt sich eine positive Korrelation zwischen einem hohen BMI bei der Erstvorstellung und dem Auftreten einer Azoospermie ($p = 0,027$) und eine positive Korrelation zwischen einem hohen FSH-Wert nach Therapieende und dem Verbleiben einer Azoospermie ($p = 0,068$). Da man nur bei einem $p < 0,05$ von statistischer Signifikanz spricht, gehört der FSH-Wert nicht dazu, allerdings ist hier die deutliche Tendenz eines Zusammenhanges zu erkennen.

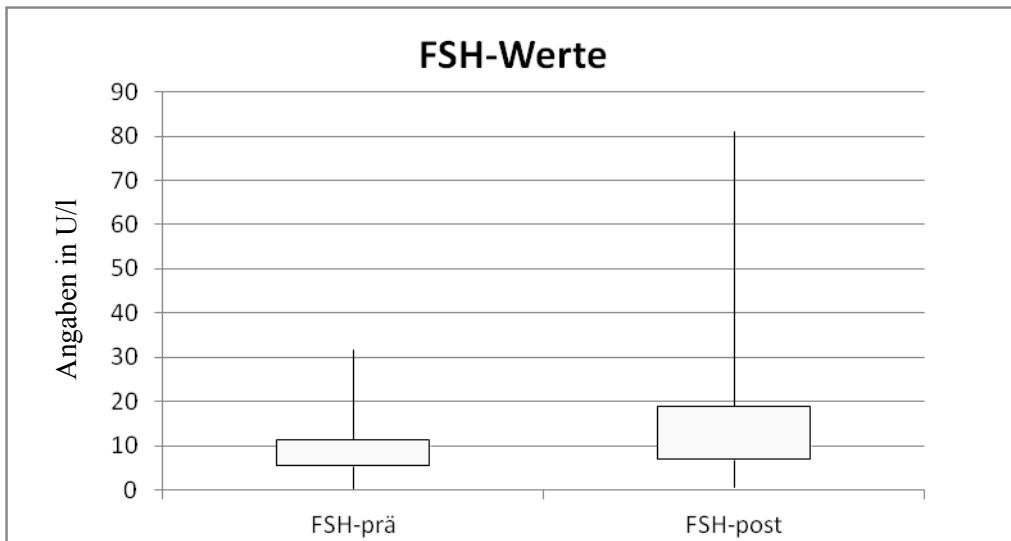


Abb. 14: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit Hodentumoren vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post)

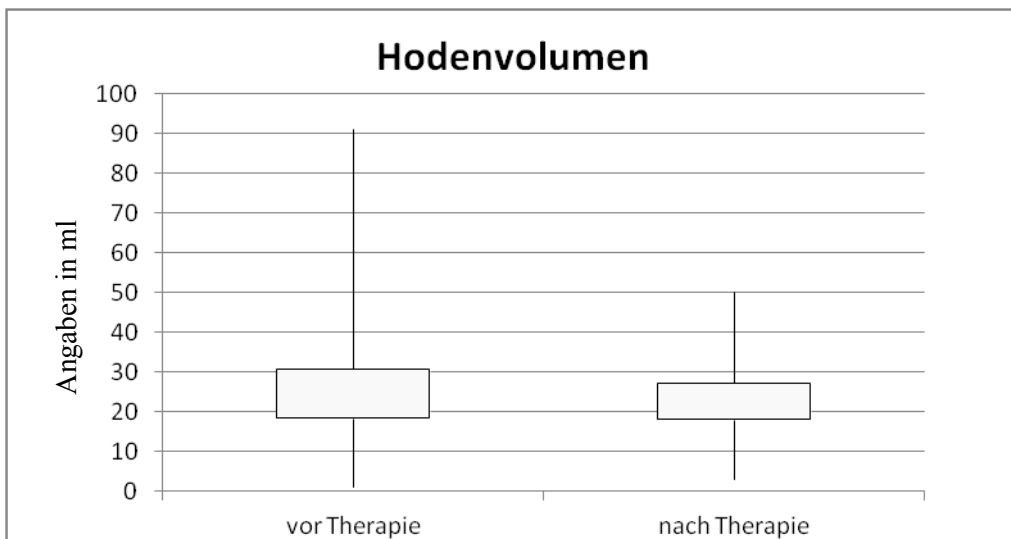


Abb. 15: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit Hodentumoren vor bzw. nach der Therapie

Wie auch in der vorherigen Auswertung zeigt der Einsatz einer Bestrahlung eine positive Korrelation und die prätherapeutische Spermienkonzentration eine negative Korrelation, die jeweils mit $p = 0,002$ bzw. $p = 0,046$ signifikant sind.

Die Anzahl der durchgeführten Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin erweist sich im vorliegenden Patientenkollektiv als nicht signifikant, da die Medianwerte von PEB-Zyklen über alle Kategorien der Azoospermie gleich waren. Es zeigte sich also keine signifikante Häufung einer Azoospermie bei Patienten, die mehr Zyklen des PEB-

Regimes erhielten im Vergleich zu solchen, die weniger bekamen. Diese, in anderen Studien als signifikant herausgearbeitete These, konnte sich hier nicht bestätigen (Bokemeyer et al. 2006).

3.3 Lymphome

Die Lymphompatienten wurden ebenfalls in drei Gruppen aufgeteilt. Von den insgesamt 125 Patienten hatten 89 Patienten (71,20 %) ein Hodgkin-Lymphom, 35 Patienten (28,00 %) stellten sich mit einem Non-Hodgkin-Lymphom vor und bei einem Patienten (0,80 %) konnte keine genaue Einteilung aus den vorhandenen Daten erhoben werden.

Sieben Patienten mit der Diagnose eines Lymphoms aus dieser Gruppe (5,60 %) wurden in irgendeiner Form an ihrem Tumor operiert. Drei davon hatten ein Hodgkin-Lymphom und vier ein Non-Hodgkin-Lymphom.

Der mit 118 Patienten größte Anteil erhielt eine Chemotherapie (94,40 %). Diese Gruppe lässt sich weiter in die einzelnen Lymphomtypen unterteilen. Mit 87 chemotherapierten Patienten (73,73 %) unter allen Lymphompatienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, waren die Hodgkin-Lymphome am stärksten vertreten. Das bedeutet, dass 97,75 % aller Patienten mit der Diagnose Hodgkin-Lymphom eine Therapie mit Zytostatika bekommen haben. Von den Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom erhielten im vorliegenden Kollektiv 85,71 % eine Chemotherapie. Dieser Anteil von 30 Männern entspricht 25,42 % aller Lymphompatienten, die mittels Zytostatika behandelt wurden. Der Patient aus der Gruppe „unbekanntes Lymphom“ erhielt ebenfalls eine Chemotherapie.

Da der Effekt von Procarbazin auf die Erholung bzw. dauerhafte Schädigung der Spermatogenese in dieser Studie genauer beleuchtet werden soll, wird die Gruppe der chemotherapierten Patienten erneut in zwei Gruppen unterteilt. Solche, die mit einem Procarbazin-enthaltenden Schema behandelt wurden, und eine Gruppe, die nach einem Protokoll ohne den Einsatz von Procarbazin therapiert wurde. Insgesamt kam Procarbazin bei 36 Patienten zum Einsatz, was 30,51 % der chemotherapierten Lymphompatienten entspricht. Nur einer davon hat die Diagnose Non-Hodgkin-Lymphom, die übrigen 35 gehören zur Patientengruppe mit einem Hodgkin-Lymphom.

In der folgenden Tabelle werden Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Operation und/oder Chemotherapie und/oder Bestrahlung erhielten, jeweils in den verschiedenen Gruppen mehrfach genannt:

	Hodgkin-Lymphome (89)	Non-Hodgkin-Lymphome (35)
Operation	3 (3,4 %)	4 (11,4 %)
Chemotherapie	87 (97,8 %)	30 (85,7 %)
<i>mit Procarbazin</i>	35 (39,3 %)	1 (2,9 %)
Bestrahlung	56 (62,9 %)	15 (42,9 %)

Abb. 16: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem Lymphom

Bestrahlt wurden insgesamt 71 Patienten mit der Diagnose eines Lymphoms (56,80 %). Davon hatten 56 ein Hodgkin-Lymphom (78,87 %) und 15 ein Non-Hodgkin-Lymphom (21,23 %). Das heißt, dass sich 62,92 % der Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom sowie 42,86 % der Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom einer Bestrahlung unterzogen.

Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Erstvorstellung im Centrum und der besten bzw., beim Vorliegen einer Azoospermie, letzten Kontrolluntersuchung liegt bei 43,87 Monaten mit einem Minimum von 8 Monaten und einem Maximum von 206 Monaten.

Nach Abschluss der Therapie bis zum Zeitpunkt der Kontrolle behalten 32,80 % aller Patienten, die der Diagnosegruppe Lymphom zugeordnet sind, eine Azoospermie zurück. Bei 8,00 % beträgt die Spermienkonzentration im Ejakulat weniger als 0,1 Mio./ml und bei den übrigen 59,20 % liegt die Konzentration bei mehr als 0,1 Mio./ml, allerdings liegt sie nur bei 32,26 % über 20 Mio./ml. Im gesamten Patientenkollektiv haben bzw. hatten 35,00 % aller azoosperm geblieben Patienten ein Lymphom. Auf die einzelnen Lymphomtypen bezogen bedeutet dies, dass bei 38,20 % der Hodgkin-Lymphom-Patienten und 17,14 % der Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten nach Abschluss der Therapie keine Erholung der Spermatogenese eintritt.

	Hodgkin-Lymphome (89)	Non-Hodgkin-Lymphome (35)
Normozoospermie (> 20 Mio./ml)	23 (25,8 %)	17 (48,6 %)
Oligozoospermie (0,1-19,9 Mio./ml)	24 (27,0 %)	10 (28,6 %)
Kryptozoospermie (< 0,1 Mio./ml)	8 (9,0 %)	2 (5,7 %)
Azoospermie (0,0 Mio./ml)	34 (38,2 %)	6 (17,1 %)

Abb. 17: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Lymphompatienten

Ein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Erholung der Spermatogenese bzw. dauerhafte Schädigung einer solchen zeigt sich, wenn man mit einbezieht, ob Procarbazin im Chemotherapie-Protokoll enthalten ist oder nicht. Von den 36 Patienten, die mit Procarbazin behandelt worden sind, behielten 20 Patienten (55,56 %) eine Azoospermie zurück, bei 4 Patienten (11,11 %) war die Spermienkonzentration anschließend mit weniger als 0,1 Mio./ml nur sehr gering und bei zwölf Patienten (33,33 %) betrug die Spermienkonzentration nach der onkologischen Therapie mehr als 0,1 Mio./ml. Allerdings ist bemerkenswert, dass von diesen Patienten eine Normozoospermie mit einer Konzentration von mehr als 20 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat

nur bei drei der Patienten (8,33 %), die Procarbazin erhielten, gemessen werden konnte. Auch nach den damals noch nicht geltenden neuen WHO-Richtlinie von 2010, die eine normale Spermienkonzentration mit 15 Millionen Spermien pro Milliliter definieren, wäre diese nur bei vier dieser Patienten (11,11 %) nach Abschluss der Therapie wieder eingetreten.

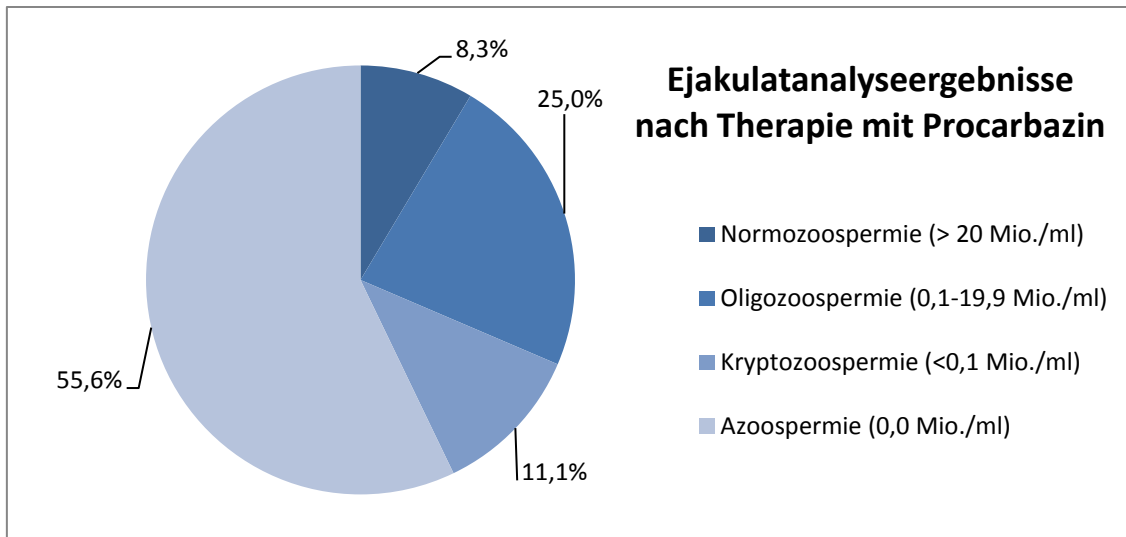


Abb. 18: Ejakulatanalyseergebnisse nach Therapie mit Procarbazin

Das durchschnittliche Hodenvolumen der Patienten mit einem Lymphom verminderte sich nach Beenden der Therapie um ca. fünf Milliliter:

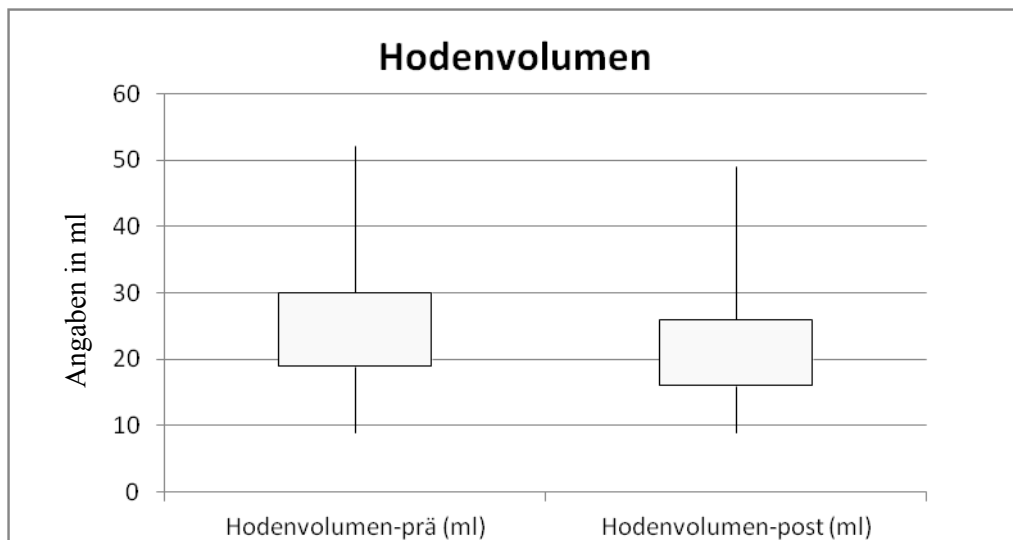


Abb. 19: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit Lymphomen vor bzw. nach der Therapie

Der mittels SPSS durchgeführte Binomialtest im Bezug auf die Variablen Azoospermie oder keine Azoospermie nach Therapieende ergibt, dass es einen signifikanten Unterschied macht, wie hoch der FSH-Wert nach Therapieabschluss ist bzw. ob Procarbazin zum Einsatz kommt oder nicht. Es zeigt sich hierbei jeweils eine positive Korrelation. Je höher der FSH-Wert, desto eher spricht dies auch im weiteren Verlauf für eine permanente Schädigung der Spermatogenese ($p = 0,002$). Und wenn Procarbazin im Chemotherapie-Protokoll enthalten ist, kommt es hoch signifikant häufiger zu einer dauerhaften Azoospermie ($p < 0,001$). Der FSH-Wert ist allerdings auch hier eher eine Folge der gestörten Spermatogenese und nicht deren Ursache. Es handelt sich also um einen prädiktiven Wert bzgl. einer potenziellen Fertilität nach der Therapie, aber nicht vor Beginn einer solchen.

Bei dieser binomialen Regression wurden schrittweise die Parameter FSH-Wert bei Erstvorstellung, Alter bei Erstvorstellung, Lymphomtyp, Bestrahlung, Spermienkonzentration vor Therapie und Body-Mass-Index ausgeschlossen.

Das Ergebnis verhält sich anders, wenn man die Auswertung ohne Berücksichtigung des FSH-Wertes nach Abschluss der Therapie durchführt. Dies ist sinnvoll, da der Einfluss des Wertes in der Analyse sehr stark ist, er aber keinen Vorhersagewert im Bezug auf eine spätere Infertilität liefern kann. So führt das Weglassen dieses einen Wertes dazu, dass der FSH-Wert vor Beginn der Therapie den entscheidenden Parameter für das Eintreten und Verbleiben einer Azoospermie darstellt und mit $p = 0,002$ sehr signifikant ist. Selbst der Einsatz von Procarbazin erweist sich in dieser Konstellation nicht mehr als statistisch signifikant, aber der schädigende Einfluss auf die Spermatogenese lässt sich durch die Zahlen dieser Studie nicht leugnen.

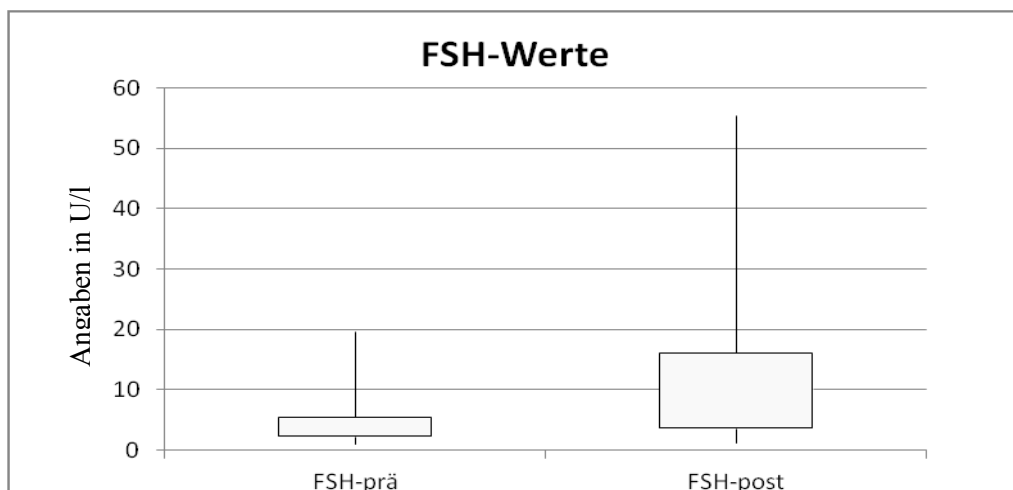


Abb. 20: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit Lymphomen vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post)

Es gibt allerdings hoch signifikante Unterschiede bezüglich des Einsatzes von Procarbazin bei den beiden Lymphomformen Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom. Von den insgesamt 89 Hodgkin-Lymphom-Patienten erhielten 35 (39,33 %) in ihrem Chemotherapie-Protokoll die Substanz Procarbazin. Im Gegensatz dazu bekam nur einer der 35 Patienten (2,86 %) mit einem Non-Hodgkin-Lymphom diese Substanz. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass mehr Patienten mit Hodgkin-Lymphomen nach Abschluss ihrer Therapie auf Dauer azoosperm bleiben als diejenigen mit der Diagnose Non-Hodgkin-Lymphom (38,20 % vs. 17,14 %).

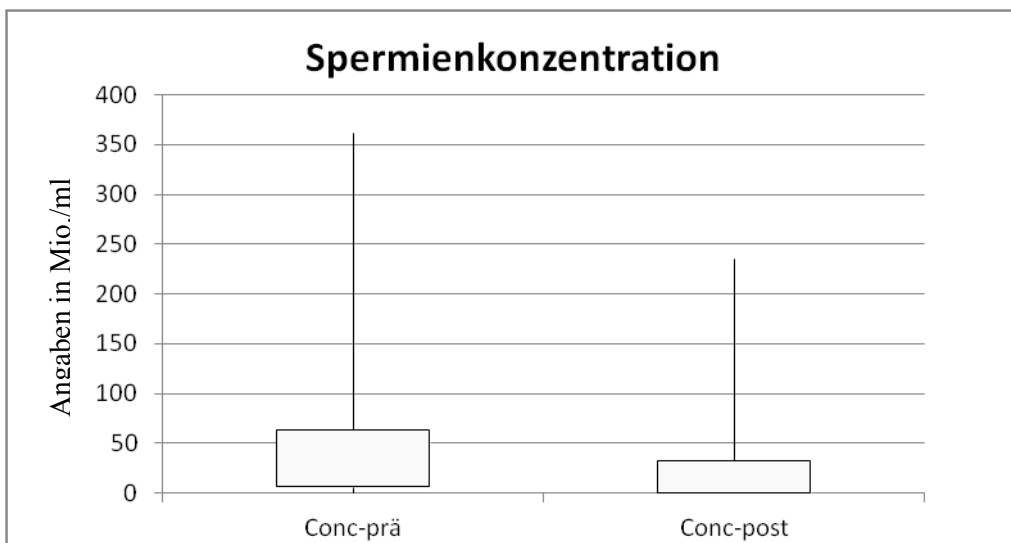


Abb. 21: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit Lymphomen vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post)

Betrachtet man mittels binomialer Regression die Parameter Alter bei Erstvorstellung, Spermienkonzentration vor Therapiebeginn, BMI, Lymphomform, Bestrahlung und Procarbazin und dazu das LH vor Therapiebeginn an der Stelle von FSH erweisen sich das Alter und der LH-Wert als signifikant mit $p = 0,048$ und $p = 0,016$ im Bezug auf das Auftreten einer dauerhaften Azoospermie.

Außerdem wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben noch die FSH-Konzentration vor und nach der Therapie untersucht. Es zeigten sich sehr signifikante Ergebnisse für die Mittelwertgleichheit für den FSH-Wert vor Therapiebeginn ($p = 0,002$) sowie für den Wert nach Abschluss der entsprechenden Therapie ($p = 0,008$). Das heißt, es gibt signifikante Unterschiede bzgl. des FSH-Wertes im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Azoospermie. Bestand nach Therapieende eine Azoospermie, so waren die FSH-Werte deutlich erhöht.

3.4 Leukämien

Im Patientenkollektiv befanden sich 40 Leukämiepatienten. Beim größten Anteil, insgesamt 23 Männern (57,50 %), wurde eine akute lymphatische Leukämie (ALL) diagnostiziert. Acht Patienten (20,00 %) hatten eine AML, neun Patienten eine CML (22,50 %) und niemand eine CLL. Keiner dieser Patienten wurde im Rahmen seiner Therapie operiert. Allerdings erhielten mit 95,00 % bis auf zwei Patienten alle eine Chemotherapie. Davon gehören 23 Männer (60,53 %) zur Untergruppe ALL. Im Rückschluss bedeutet das, dass alle Patienten im Kollektiv, die sich mit der Diagnose akute lymphatische Leukämie (ALL) vorstellten, in irgendeiner Form mit Zytostatika behandelt wurden. Die gleiche Situation findet sich bei den akuten myeloischen Leukämien (AML), welche ebenfalls durchweg chemotherapiert wurden. Allerdings unterzogen sich nur sieben der neun Patienten mit einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) einer Chemotherapie. Das entspricht 77,78 %.

Elf Patienten (27,50 %) aus der Leukämie-Untergruppe wurden bestrahlt. Sieben davon hatten eine ALL (63,64 % aller bestrahlten Leukämiepatienten). Das heißt, dass 30,43 % mit dieser Diagnose, eine Radiotherapie bekamen. Die übrigen vier Patienten waren aus der Gruppe CML, sodass 44,44 % der Männer mit einer chronischen myeloischen Leukämie bestrahlt wurden.

Auch in der folgenden Tabelle waren durch Kombinationstherapien Mehrfachnennungen möglich:

	ALL (23)	AML (8)	CML (9)
Chemotherapie	23 (100,0 %)	8 (100,0 %)	7 (77,8%)
Bestrahlung	7 (30,4 %)	0 (0,0 %)	4 (44,4 %)

Abb. 22: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einer Leukämie

Die durchschnittliche Zeit von der Erstvorstellung im Centrum bis zur Untersuchung mit dem besten Ejakulatergebnis bzw. beim Ausbleiben einer Erholung der Spermatogenese bis zur letzten Vorstellung beträgt 45,11 Monate mit einem Minimum von fünf Monaten sowie einem Maximum von 149 Monaten.

Insgesamt wurde bei 15 Patienten nach Abschluss der Therapie im Nachuntersuchungsintervall eine bleibende Azoospermie diagnostiziert. Das entspricht 37,50 % aller Patienten mit der Diagnose Leukämie. 5,0 % haben mit weniger als 0,1 Mio./ml nur eine sehr geringe Spermienkonzentration und bei den übrigen 57,50 % der Leukämiepatienten beträgt Anzahl der Spermien im Ejakulat auch nach der Therapie noch mehr als 0,1 Mio./ml. Allerdings ist festzuhalten, dass nur vier Patienten mit einer Leukämie (10,0 % aller Leukämiepatienten im Kollektiv) bei der Nachkontrolle des Ejakulates eine Spermienkonzentration von mehr als 20 Mio./ml im Sinne einer

Normozoospermie haben. 17,50 % haben nach der neuen WHO-Definition eine normale Spermienkonzentration mit mehr als 15 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat. Dies bedeutet gleichzeitig, dass 12,80 % aller azoospermen Patienten des gesamten Kollektivs eine Leukämie hatten. In der Gruppe aller Patienten mit einer Spermienkonzentration von weniger als 0,1 Mio./ml stellen die Leukämiepatienten insgesamt 6,90 %.

Verteilt auf die einzelnen Leukämiearten lässt sich ein Unterschied feststellen, wobei beachtet werden muss, dass die Gruppe von 15 azoospermen Leukämiepatienten nur sehr klein ist. Von den 23 ALL-Patienten bleiben sieben (30,43 %) azoosperm und einer (4,35 %) kann mit weniger als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat nur sehr wenige Spermien aufweisen. Bei der AML beträgt der Anteil an Azoospermie mit fünf von acht betroffenen Patienten schon 62,50 %. Unter den insgesamt neun Patienten mit der Diagnose CML sind im Ejakulat von 33,33 % der Patienten keine Spermien nachzuweisen.

	ALL (23)	AML (8)	CML (9)
Normozoospermie (> 20 Mio./ml)	4 (17,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Oligozoospermie (0,1-19,9 Mio./ml)	11 (47,8 %)	3 (37,5 %)	5 (55,6 %)
Kryptozoospermie (< 0,1 Mio./ml)	1 (4,4 %)	0 (0,0 %)	1 (11,1 %)
Azoospermie (0,0 Mio./ml)	7 (30,4 %)	5 (62,5 %)	3 (33,3 %)

Abb. 23: Ejakulatanalysewerte nach Abschluss der Therapie bei den Leukämiepatienten

Die Datenanalyse und Auswertung mit SPSS ergibt leider keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich entscheidender Parameter für eine aufgetretene und persistierende Azoospermie. Weder das Körpergewicht, das Alter bei der Erstvorstellung im Centrum, die Art der Leukämie oder die Spermienkonzentration vor Beginn der onkologischen Therapie, noch die Durchführung einer Bestrahlung oder Chemotherapie haben einen signifikanten Einfluss auf das spätere Auftreten einer Azoospermie. Es lassen sich hier keine signifikanten prädiktiven Abschätzungen eruieren.

Dennoch sollen an dieser Stelle die entsprechenden Boxplot-Whisker-Diagramme aufgezeigt werden:

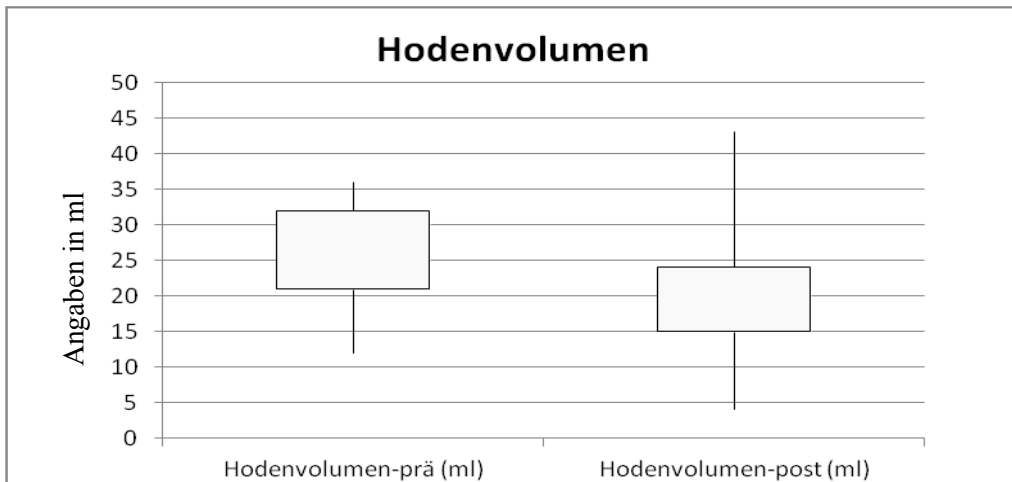


Abb. 24: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit einer Leukämie vor bzw. nach der Therapie

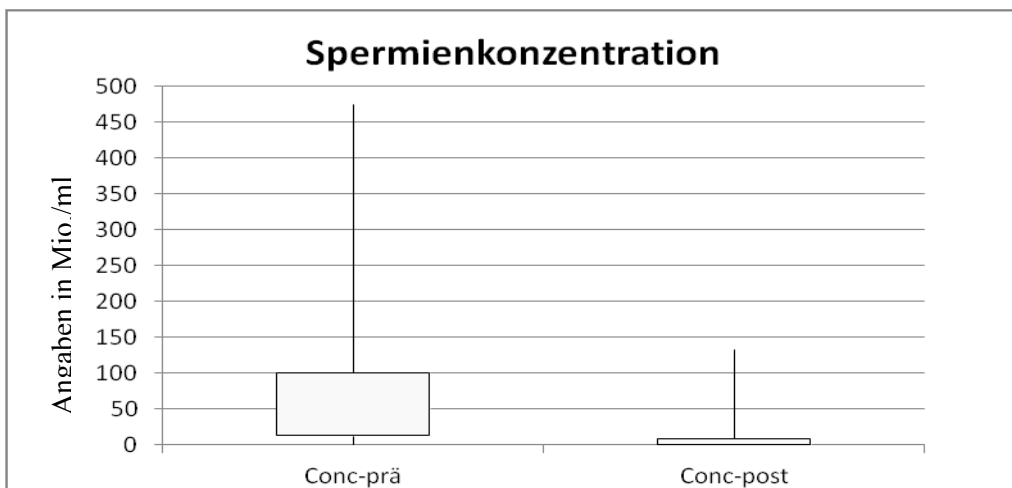


Abb. 25: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit einer Leukämie vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post)

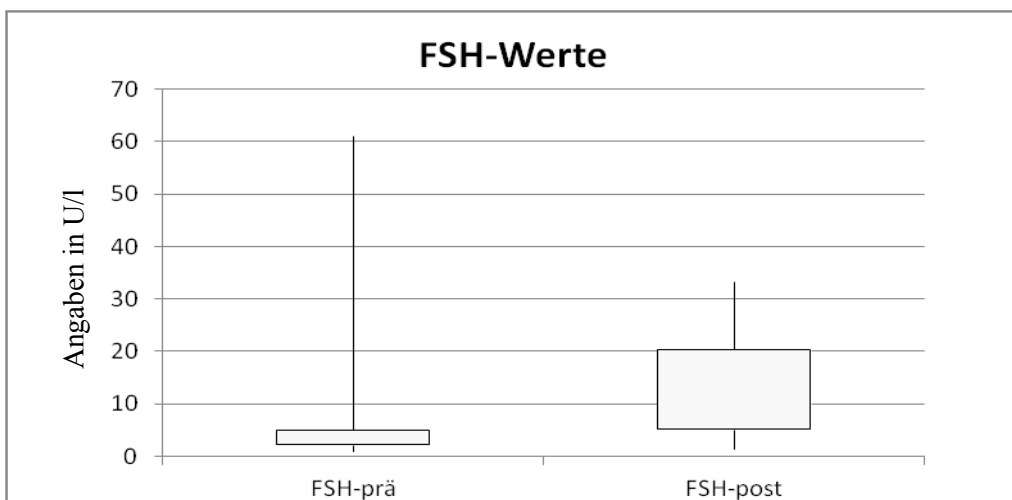


Abb. 26: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit einer Leukämie vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post)

3.5 Sarkome

Von den 32 Patienten, die sich mit einem Sarkom vorstellten, hatten 13 (40,63 %) ein Osteosarkom, elf (34,38 %) ein Ewing-Sarkom und acht (25,00 %) Patienten ein Weichteilsarkom.

Im Rahmen der Behandlung ließen sich insgesamt 23 davon, was 71,88 % entspricht, operieren. Elf (47,83 %) davon mit Osteosarkom, und jeweils sechs Patienten (26,09 %) mit Ewing-Sarkom und Weichteilsarkom. Im Umkehrschluss liegt die OP-Rate innerhalb der Osteosarkome bei 84,62 %, bei den Ewing-Sarkomen bei 54,54 % und bei den Weichteilsarkomen beträgt sie 75,00 %.

Der Anteil der Patienten, deren Therapiekonzept eine Chemotherapie beinhaltet, ist mit 93,75 % sehr hoch. Nur zwei Patienten im Kollektiv wurden nicht mit Zytostatika behandelt. Diese zwei Männer hatten die Diagnose eines Weichteilsarkoms. Alle übrigen Patienten unterzogen sich einer Chemotherapie.

Bestrahlt wurde im Kollektiv aller Patienten mit einem Sarkom statistisch jeder Zweite (50,00 %). Auf die einzelnen Untergruppen aufgeteilt bedeutet das, dass sich 15,38 % der Patienten mit einem Osteosarkom einer Radiotherapie unterzogen. Dies war bei 63,64 % der Männer mit einem Ewing-Sarkom häufiger der Fall. Mit 87,50 % aller Patienten mit Weichteilsarkom liegt der Anteil der bestrahlten Patienten bei dieser Unterform von Sarkomen am höchsten. Allerdings ist auch hier das kleine Kollektiv zu berücksichtigen.

	Osteosarkom (13)	Ewing-Sarkom (11)	Weichteilsarkom (8)
Operation	11 (84,6 %)	6 (54,5 %)	6 (75,0 %)
Chemotherapie	13 (100,0 %)	11 (100,0 %)	6 (75,0 %)
Bestrahlung	2 (15,4 %)	7 (63,6 %)	7 (87,5 %)

Abb. 27: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem Sarkom

Nach durchschnittlich 45,66 Monaten mit einer Spannweite von neun bis 168 Monaten fand die Kontrolluntersuchung statt.

Eine dauerhafte Schädigung der Spermatogenese im Sinne einer kompletten Azoospermie trat bei 14 Patienten auf. Dieser Wert entspricht 43,75 % aller Patienten aus der Diagnosegruppe Sarkom und 12,00 % der Patienten aus dem Gesamtkollektiv von 453 Männern in dieser Studie.

Eine eingeschränkte Erholung der Spermatogenese mit einer Gesamtkonzentration von weniger als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat findet sich bei 18,75 % der Sarkompatienten, was 20,70 % aller Patienten im gesamten Kollektiv mit einer Gesamtkonzentration von weniger als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter entspricht. Also ist nur bei zwölf der 32 Patienten (37,50 %) mit einem Sarkom nach der durchgemachten Therapie eine Konzentration von mehr als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat gemessen worden. Bemerkenswert ist, dass

von diesen zwölf Männern nur einer (3,13 %) eine nach den damals geltenden WHO-Richtlinien normale Spermienkonzentration von mehr als 20 Mio./ml in seiner Kontrolluntersuchung hatte und auch nur drei Patienten eine normale Spermienkonzentration von mehr als 15 Mio./ml nach den neuen WHO-Richtlinien von 2010 erreichten.

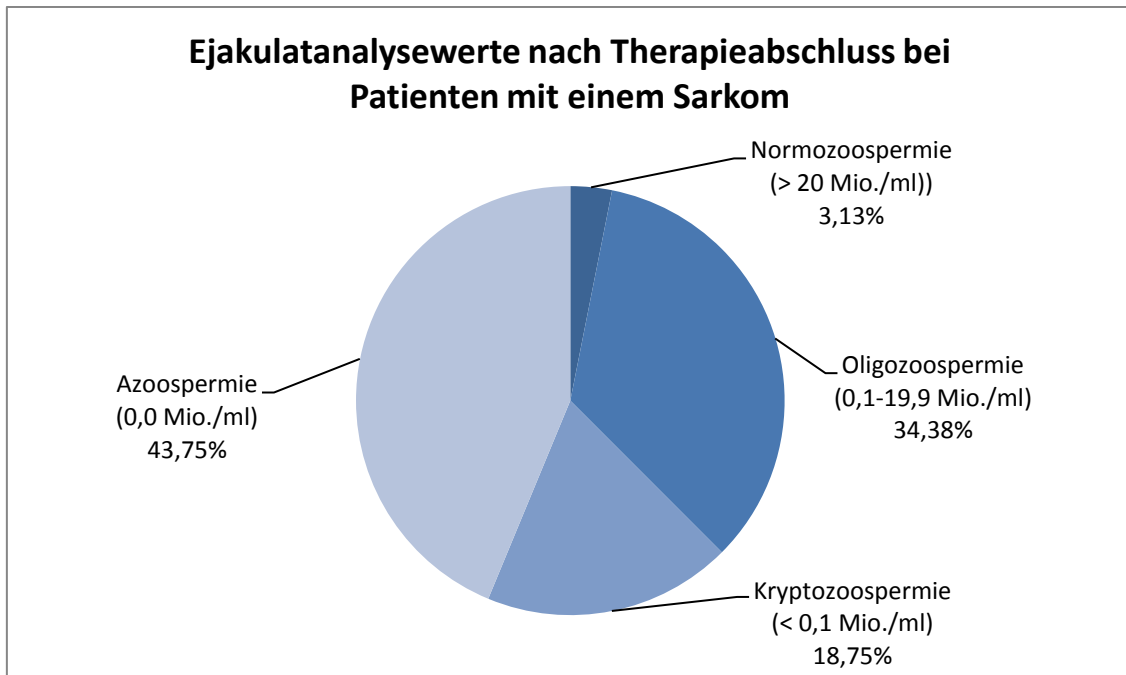


Abb. 28: Ejakulatanalysewerte nach Therapieabschluss bei Patienten mit einem Sarkom

Das schlechteste Outcome bzgl. der Spermatogeneseeerholung zeigten die Ewing-Sarkome mit einem posttherapeutischen Azoospermieanteil von rund 72 %. Dieser Anteil belief sich bei den Osteosarkomen auf 23 % und bei den Weichteilsarkomen auf 37,5 %.

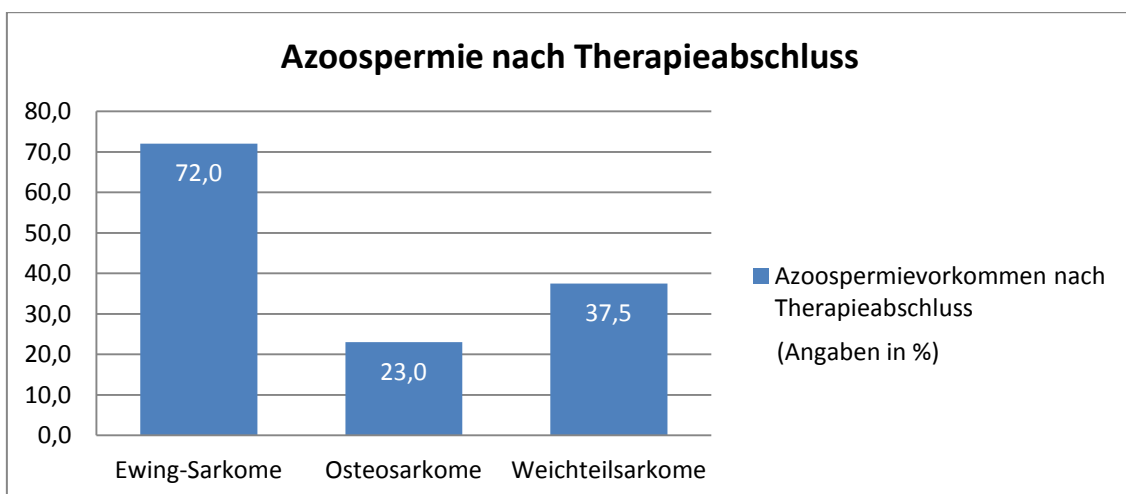


Abb. 29: Azoospermie nach Therapieabschluss bei den Patienten mit einem Sarkom

Auch hier sollen Boxplot-Whisker-Diagramme die gemessenen Werte für die Spermienkonzentration im Ejakulat, das FSH und die Hodenvolumina jeweils vor und nach der Therapie vergleichend darstellen:

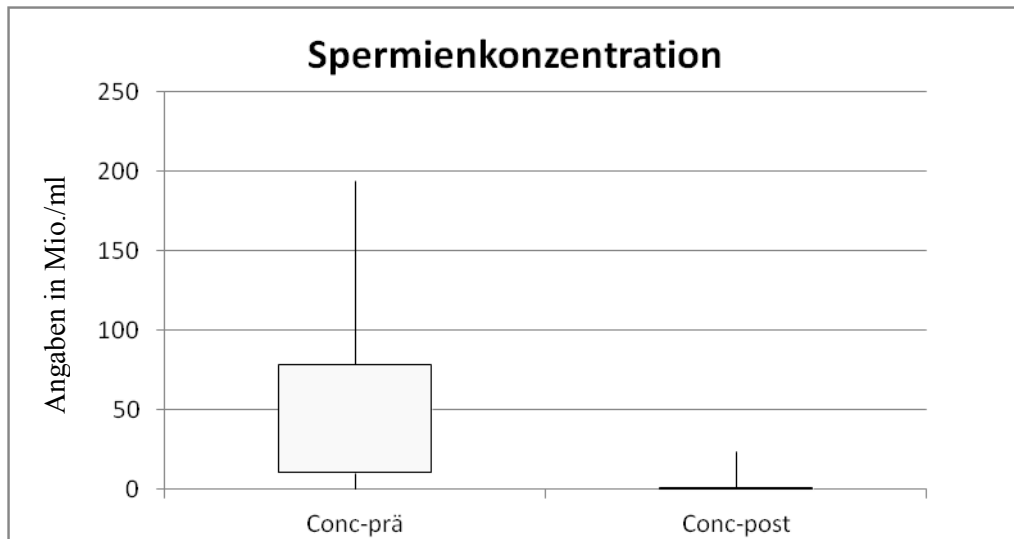


Abb. 30: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit einem Sarkom vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post)

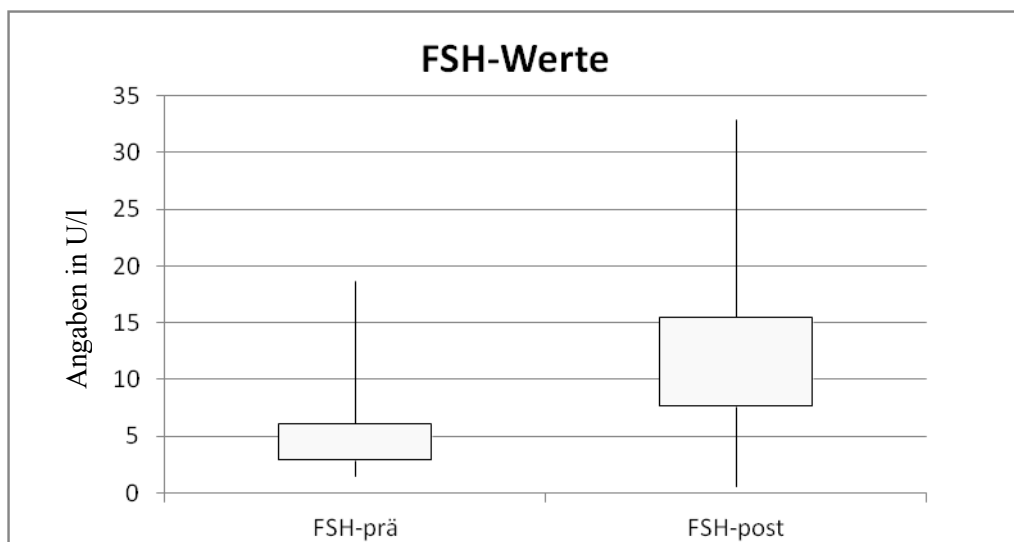


Abb. 31: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit einem Sarkom vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post)

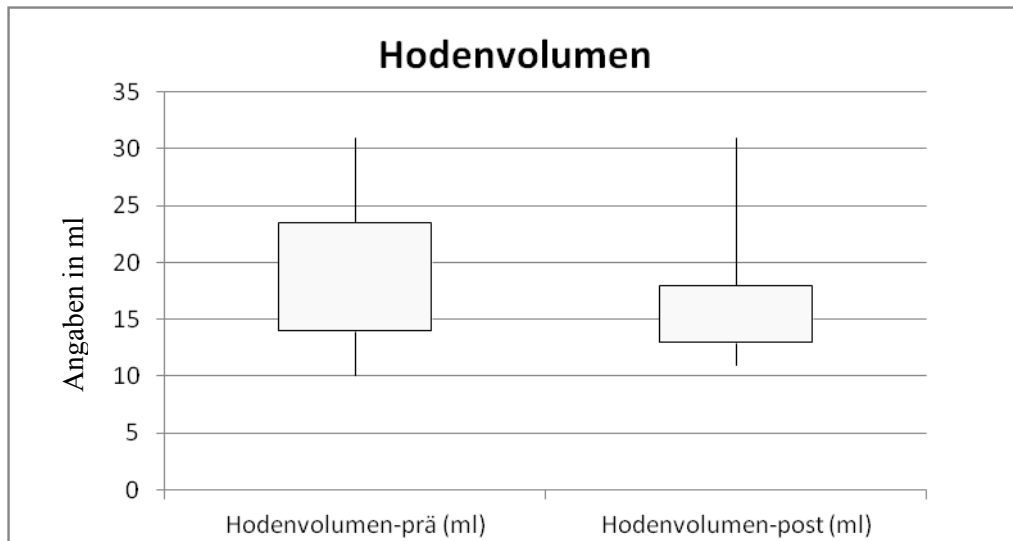


Abb. 32: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit einem Sarkom vor bzw. nach der Therapie

Die SPSS-Auswertung mittels Binomialtest für dichotome Variablen ergibt ebenfalls, bei einem relativ kleinen Kollektiv, keine als signifikant zu bezeichnenden Ergebnisse. In die Analyse mit einbezogen wurden der Body-Mass-Index, die prätherapeutische Spermienkonzentration, das Alter bei Erstvorstellung, die Art des Sarkoms und der Einsatz einer Chemotherapie und Bestrahlung. Am ehesten scheint die Art des Sarkoms von Bedeutung zu sein, da die Ewing-Sarkome insgesamt sehr schlechte Kontrollergebnisse der Ejakulatparameter liefern.

3.6 Sonstige Malignome

Zwanzig der 453 Patienten, die zur Kryokonservierung von Spermien im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster waren, hatten einen malignen Tumor, der zu keiner der vier großen Gruppen Hodentumoren, Lymphomen, Leukämien oder Sarkomen zugeordnet werden kann. Diese wurden in die Gruppe „sonstige Malignome“ eingegliedert und hier noch einmal grob nach ihrer Tumorentität unterschieden. Es waren sieben Patienten (35,00 %) mit einem Hirntumor im Kollektiv, fünf Patienten (25,00 %) mit einem Schilddrüsenkarzinom und drei Patienten (15,00 %) mit einem Prostata-Karzinom. Die übrigen fünf Patienten (25,00 %) wurden erneut in eine Untergruppe mit sonstigen Tumoren unterteilt.

Einer Operation unterzogen sich insgesamt zwölf Patienten (60,00 %). Dies verteilte sich auf jeweils vier Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bzw. Hirntumor, was 80,00 % der Schilddrüsenkarzinome und 57,14 % der Hirntumoren entspricht. Einer der drei Patienten mit Prostata-

Karzinom (33,33 %) wurde operiert und die übrigen drei operierten Patienten stammten aus dem Kollektiv der fünf Männer mit sonstigen Malignomen (60,00 %).

Sieben der zwanzig Männer (35,00 %) wurden mittels Zytostatika behandelt. Drei davon hatten einen Hirntumor, sodass aus dieser Gruppe 42,86 % der Patienten chemotherapiert wurden. Die übrigen vier Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen, gehören zu den nicht weiter klassifizierten sonstigen Tumoren, sodass hier 80,00 % eine Chemotherapie erhielten.

Insgesamt zwölf Patienten (60,00 %) unterzogen sich einer Strahlentherapie. Dies betraf alle Patienten mit einem Hirntumor, zwei der drei Männer mit einem Prostata-Karzinom (66,67 %) sowie drei der fünf Patienten (60,00 %) mit nicht näher bezeichneten Tumoren. Die Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen wurden allesamt mit einer Radiojodtherapie behandelt.

	Hirntumoren (7)	Schilddrüsenkarzinom (5)	Prostatakarzinom (3)
Operation	4 (80,0 %)	4 (57,1 %)	1 (33,3 %)
Chemotherapie	3 (42,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bestrahlung	7 (100,0 %)	5 (100 %) Radiojod	2 (66,7 %)

Abb. 33: Zusammenfassung der Therapien bei Patienten mit einem sonstigen Malignom

Die mittlere Zeit von der Erstvorstellung bis zur letzten Kontrolluntersuchung bzw. dem besten Ergebnis der nachfolgenden Ejakulatanalysen beträgt in dieser Gruppe im Durchschnitt 48,17 Monate mit einem Minimum von 12 Monaten und einem Maximum von 106 Monaten.

Nach Abschluss der jeweiligen Therapie behalten drei Männer (15,00 %) eine Azoospermie zurück, bei einem Patienten (5,00 %) liegt die Spermienkonzentration nur noch bei weniger als 0,1 Mio./ml. Die übrigen Patienten (80,00 %) haben auch nach dem Beenden ihrer Behandlung eine Konzentration von mehr als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat. Bei 20,0 %, also vier Patienten, beträgt die Spermienkonzentration nach Abschluss der Therapie mehr als 15 bzw. 20 Mio./ml im Sinne einer Normozoospermie. Von den azoospermen Patienten hatten zwei ein Prostata-Karzinom, sodass hier zwei Drittel eine Azoospermie zurück behalten. Der dritte Patient hat nur noch eine Konzentration von weniger als 0,1 Mio./ml. Der andere von Azoospermie betroffene Mann hatte die Diagnose Hirntumor, sodass 14,29 % der Patienten aus dieser Untergruppe azoosperm bleiben.

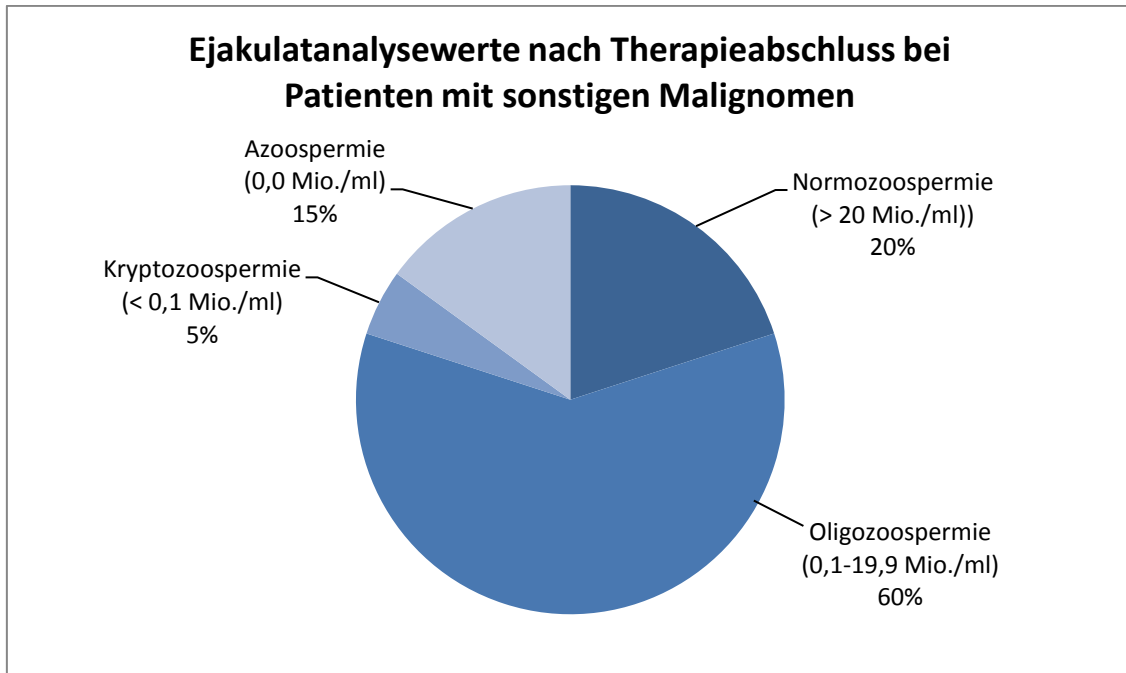


Abb. 34: Ejakulatanalysewerte nach Therapieabschluss bei Patienten mit sonstigen Malignomen

In einer Kreuztabelle wurden mittels SPSS die verschiedenen Arten von sonstigen Tumoren, wie die Schilddrüsenkarzinome, Hirntumoren, Prostatakarzinome und die Gruppe der malignen Tumoren, die auch keiner dieser drei Unterformen angehören, dem Auftreten einer Azoospermie gegenüber gestellt. Der anschließend durchgeführte Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten ($p = 0,045$) Unterschied bzgl. des Auftretens einer Azoospermie abhängig von der Malignomuntergruppe. Wie oben bereits beschrieben, betrifft die Azoospermie vor allem Männer mit einem Prostatakarzinom. Wegen einer postoperativ auftretenden Anejakulation ist es ohnehin oft nicht möglich, überhaupt eine Ejakulatanalyse durchzuführen. Es scheint aber so, als ob die Ergebnisse, wenn die Messung nach einer antegraden Ejakulation doch möglich ist, dennoch nicht gut sind.

Die folgenden Diagramme zeigen die Veränderung verschiedener Parameter im Verlauf:

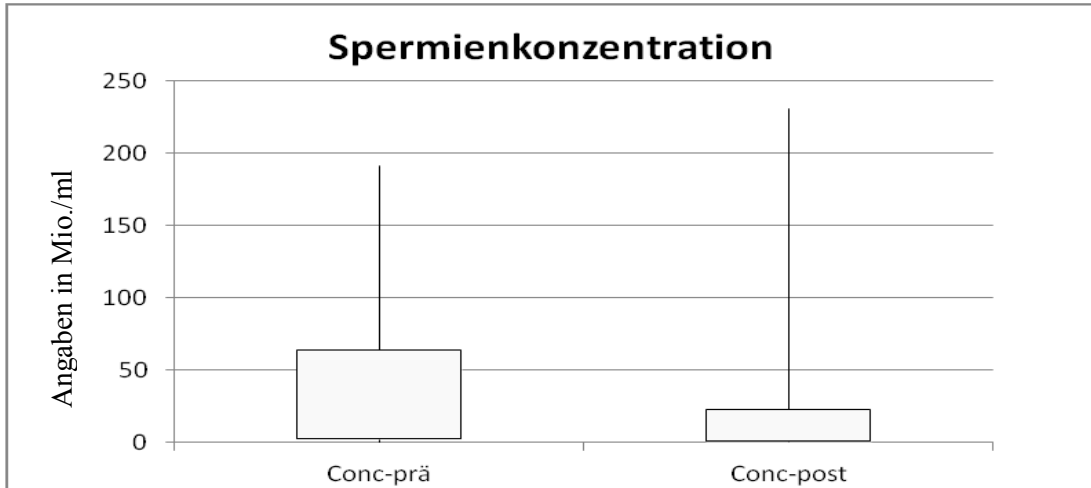


Abb. 35: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit sonstigen Malignomen vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post)

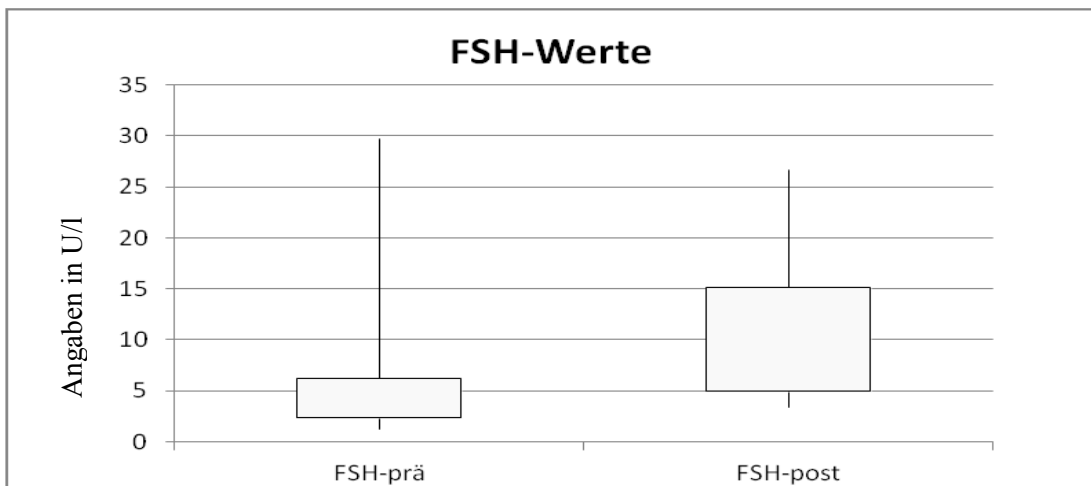


Abb. 36: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit sonstigen Malignomen vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post)

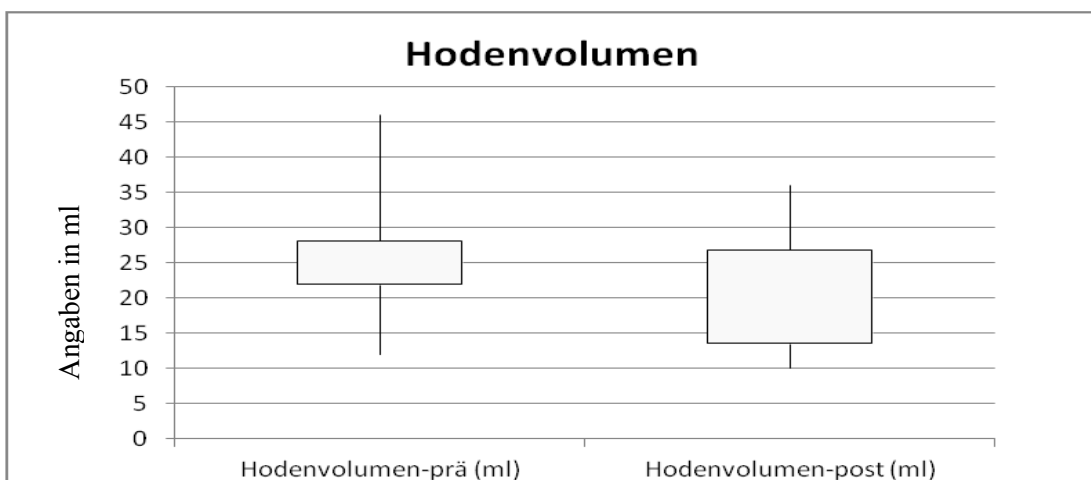


Abb. 37: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit sonstigen Malignomen vor bzw. nach der Therapie

3.7 Nicht-onkologische Krankheitsbilder

Zwölf Patienten kamen aus Gründen, die nicht mit einem malignen onkologischen Prozess im Zusammenhang stehen, zur Kryokonservierung ins Centrum. Diese Gruppe wurde nochmal in vier Subgruppen unterteilt, die jeweils drei Patienten (25,00 %) enthalten. Es handelt sich um die Krankheitsbilder der Wegener-Granulomatose, der Nierenerkrankungen, insbesondere der terminalen Niereninsuffizienz und Nierentransplantation mit Immunsuppression sowie der aplastischen Anämie. Die vierte Untergruppe umfasst die übrigen nicht-onkologischen Krankheitsbilder, die mit einer potenziell fertilitätsmindernden Therapie behandelt werden müssen.

Aus dieser Gruppe wurde nur ein Patient (8,33 %) operiert. Er gehörte zur Gruppe der Nierenerkrankten und unterzog sich einer Transplantation.

Mit acht betroffenen Patienten unterzogen sich zwei Drittel der Patienten dieses Kollektivs einer Therapie mit Zytostatika. Dazu gehören alle Patienten mit der Diagnose Wegener-Granulomatose, zwei der drei Männer mit einer Nierenerkrankung wie z. B. der terminalen Niereninsuffizienz und Nierentransplantation, ein Patient mit aplastischer Anämie sowie zwei der drei Männer mit sonstigen nicht weiter klassifizierten nicht-onkologischen Erkrankungen.

Bestrahlt wurde aus dieser Gruppe niemand.

Zwischen der Erstvorstellung im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster und der letzten bzw. besten Kontrolle vergingen bei den nicht-onkologischen Patienten im Mittel 37 Monate mit einer Mindestzeit von 13 und einem maximalen Abstand von 59 Monaten. Durch die Behandlung ihrer jeweiligen Erkrankung bleiben insgesamt zwei Patienten (16,67 %) dauerhaft azoosperm. Beide stammen aus der Gruppe der Männer mit Wegener-Granulomatose. Der dritte Patient dieser Gruppe hat nach Abschluss der Therapie wieder eine Spermienkonzentration von 14,5 Mio./ml. Ein Patient, der aus der nicht weiter klassifizierten Untergruppe mit sonstigen nicht-onkologischen Erkrankungen stammt, hat nach Abschluss der Therapie eine Spermienkonzentration von weniger als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat. Alle übrigen Männer zeigen in ihren Kontrolluntersuchungen eine erholte bzw. niemals eingeschränkte Spermatogenese. Fünf dieser neun Männer haben dabei eine Konzentration von mehr als 20 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat und sieben von mehr als 15 Mio./ml.

	Wegener-Granulomatose (3)	Nierenerkrankungen (3)	Aplastische Anämie (3)	Sonstige (3)
Chemotherapie	3 (100,0 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
Bestrahlung	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Azoospermie	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Abb. 38: Zusammenfassung nicht-onkologische Erkrankungen

In dieser Gruppe ergibt der Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert von 0,066 ein nicht signifikantes aber hinweisendes Ergebnis, wenn man die verschiedenen Untergruppen von nicht-onkologischen Krankheitsbildern der Azoospermie gegenüber stellt. Denn es ist auffällig, dass die beiden von einer Azoospermie betroffenen Patienten aus der Gruppe der mit Cyclophosphamid behandelten Männer mit der Diagnose Wegener-Granulomatose stammen. Auch hier sollen die Boxplot-Whisker-Diagramme die Veränderungen im Verlauf zeigen:

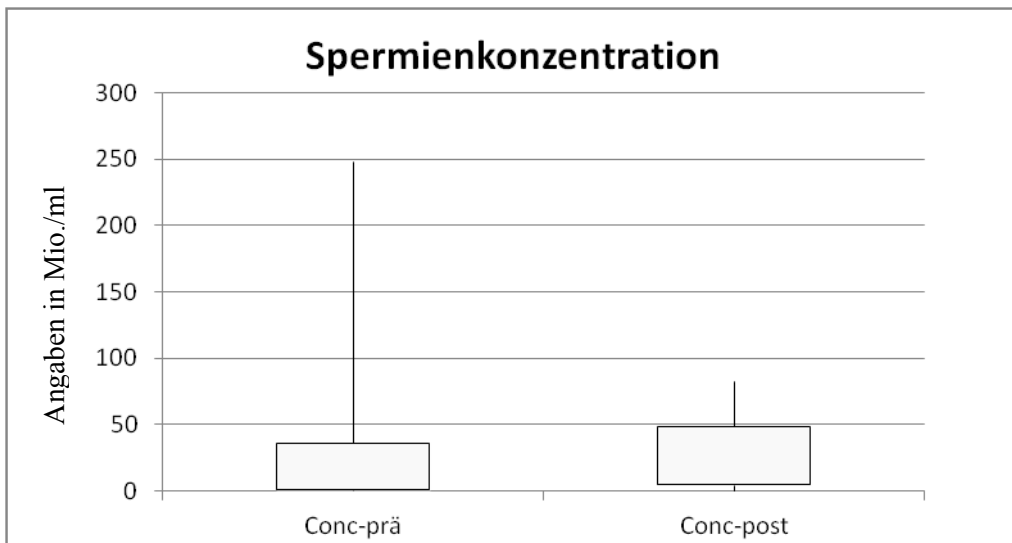


Abb. 39: Verteilung der Spermienkonzentrationen bei Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen vor (Conc-prä) bzw. nach der Therapie (Conc-post)

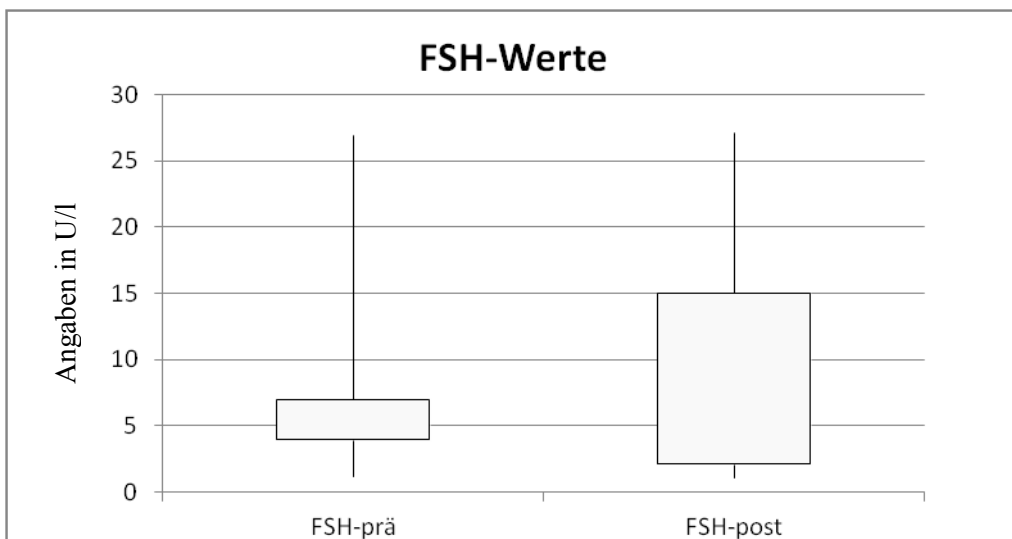


Abb. 40: Verteilung der FSH-Werte bei Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen vor (FSH-prä) bzw. nach der Therapie (FSH-post)

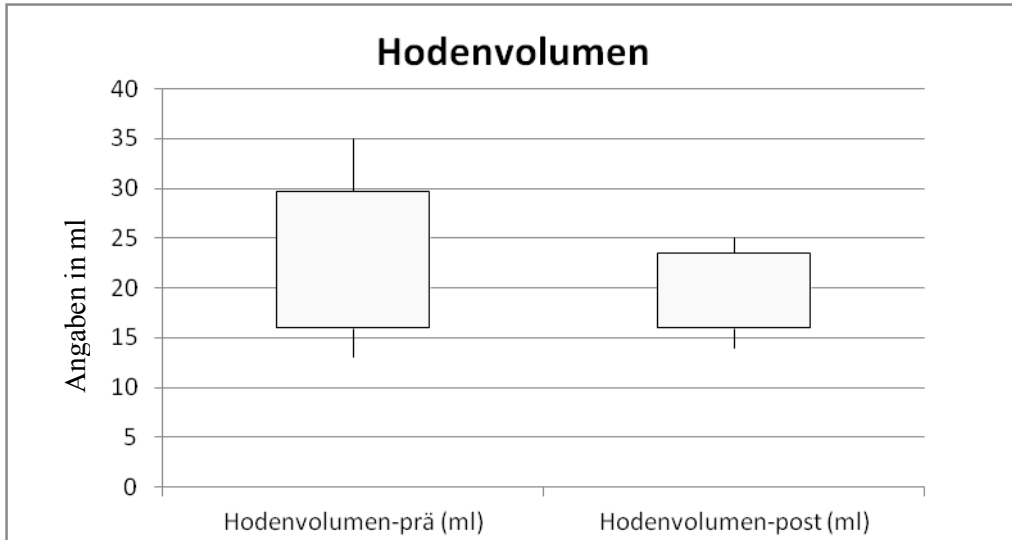


Abb. 41: Verteilung der Hodenvolumina bei Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen vor bzw. nach der Therapie

Zusammenfassend sollen die Ergebnisse noch einmal auf einen Blick dargestellt werden:

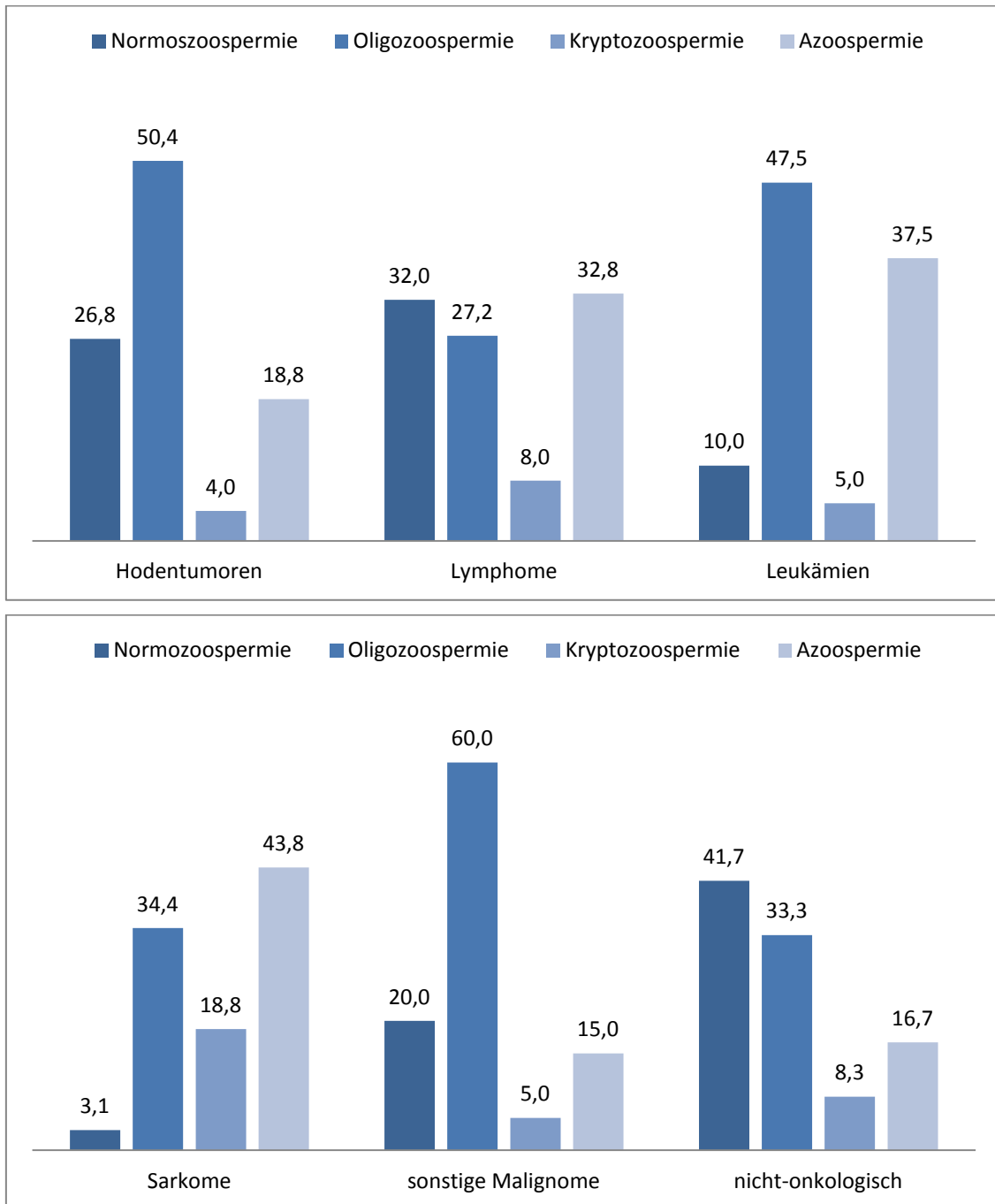


Abb. 42: Spermigrammergebnisse nach Therapie (Angaben in %)

4. Diskussion

In die hier vorliegende Studie wurden zunächst alle Männer eingeschlossen, die sich seit Beginn der Möglichkeit zur Kryokonservierung bis einschließlich des Jahres 2009 im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster zur Kryokonservierung von Spermien vorgestellt haben. Aus diesem Kollektiv wurden diejenigen von der Studie ausgeschlossen, von denen nach Abschluss ihrer Therapie keine weiteren Daten im Bezug auf ihre Ejakulatwerte bzw. Erholung der Spermatogenese vorliegen. Die übrigen 453 Patienten kamen zur Ejakulatkontrolle ins hiesige Centrum bzw. ließen diese auswärtig durchführen oder induzierten auf spontanem Weg eine Schwangerschaft. Diese drei Möglichkeiten zur Nachkontrolle einer Erholung oder dauerhaften Schädigung der Spermatogenese wurden für die statistische Auswertung als Endpunkte akzeptiert.

Eine minimale Selektion liegt dadurch vor, dass die Patienten, die verstorben sind und daher nicht zur Ejakulatkontrolle kommen konnten, in der Regel eine schwere onkologische Erkrankung hatten bzw. eine, die bereits weit fortgeschritten war und die mit einer oftmals sehr aggressiven Chemotherapie oder Bestrahlung mit hohen Strahlendosen therapiert werden musste. Diese Patienten, mit vermutlich schlechten Ejakulatparametern nach Abschluss der Therapie, sind also nicht mehr im Kollektiv dieser Studie vorhanden.

Der Zeitpunkt, zu dem die Nachkontrolle und Untersuchung des Ejakulates nach der stattgehabten Therapie durchgeführt wurde, war individuell sehr unterschiedlich. Für diese Studie ist dieser Umstand allerdings nicht entscheidend, da es in erster Linie nicht darum geht, wann genau die Erholung der Spermatogenese nach Abschluss der Therapie eingesetzt hat, sondern ob dies überhaupt der Fall war.

Wichtig für das Ergebnis dieser Arbeit ist, ob man bei bestimmten Erkrankungen bzw. beim Einsatz spezieller Therapien schon vor Beginn einer solchen eine Prognose bzgl. der Zeugungsfähigkeit nach dem Beenden der Therapie und Besiegen der Krankheit abgeben kann. Denn genau das ist bei Männern, die sich mit dem Thema Kryokonservierung von Spermien als Zeugungsreserve beschäftigen müssen, der entscheidende Faktor. In einer Ausnahmesituation, wie die Bewältigung einer Krebserkrankung sie darstellt, ist es für gewöhnlich nicht von höchster Priorität, so schnell wie möglich einen Kinderwunsch zu realisieren, sondern zunächst einmal, die Krankheit erfolgreich zu bekämpfen und dann evtl. die Familienplanung wieder aufzunehmen. So ist die Möglichkeit, überhaupt noch einmal Kinder zeugen zu können von größerer Bedeutung als der Umstand, ob dies nach einem oder evtl. erst nach zwei, drei oder zehn Jahren möglich ist. Und wenn belegt werden kann, dass bei bestimmten Malignomen bzw. speziellen Therapieformen eher von einer dauerhaften Schädigung der Spermatogenese auszugehen ist,

trägt dies möglicherweise dazu bei, dass die Entscheidung zur Kryokonservierung leichter fällt. Dies betrifft nicht nur den Patienten selbst, sondern auch die behandelnden Ärzte, die ihren Patienten vor Therapiebeginn eine solche Option vorschlagen und den Patienten entsprechend beraten können sollten. Bislang gibt es in der Literatur keine Studien mit einem entsprechend großen Patientenkollektiv, wie es in dieser Arbeit vorzuweisen ist, die verschiedene Krankheitsbilder auf einen Blick auswerten.

Im Fokus dieser Arbeit liegt die Erholung der Spermatogenese bzw. das Ausbleiben einer Erholung mit persistierender Azoospermie. Dieser Parameter ist der Endpunkt aller Auswertungen und Analysen, die vorgenommen wurden. Im Gegensatz dazu ist auch das posttherapeutische Vorkommen einer normalen Spermienkonzentration von Interesse.

4.1 Allgemeine Erkenntnisse

Das untersuchte Patientenkollektiv ist mit im Durchschnitt 26,68 Jahren noch sehr jung. Dies ist allerdings nicht verwunderlich, da viele der hier beschriebenen Krankheitsentitäten vor allem junge Männer betreffen. So haben z. B. die Hodentumoren ihren Häufigkeitsgipfel im Alter zwischen 15 und 35 Jahren (Mikuz 2004) und auch bei Sarkomen sind vor allem junge Patienten männlichen Geschlechts betroffen (Huyghe et al. 2003, Bodmer und Niggli 2009). Auch die Leukämien, insbesondere die akute lymphatische Leukämie (ALL), betreffen gehäuft sehr junge Patienten (Pui et al. 2004). Der andere Umstand, der dazu beiträgt, dass die Patienten dieser Studie sehr jung sind, ist die Tatsache, dass der Bedarf einer Zeugungsreserve natürlich primär bei jüngeren Männern vorhanden ist. Viele Männer bekommen die Diagnose der malignen Erkrankung, wenn sie in einem Alter sind, in dem sie sich mit der Familienplanung beschäftigen bzw. diese noch nicht begonnen haben. Viele Patienten sind sich noch gar nicht darüber im Klaren, ob bzw. wann sie vielleicht einmal Kinder bekommen möchten. Diese Patienten lassen dann, oft auch auf Anraten ihrer Eltern und Ärzte, Spermien einfrieren, um sich alle Optionen offen zu halten.

Durchschnittlich liegen zwischen der Erstvorstellung im Centrum und der Nachkontrolle des Ejakulates mit dem besten Ergebnis (bzw. bei einer bestehenden Azoospermie der letzten durchgeführten Kontrolle) 40,17 Monate, also knapp 3,5 Jahre. Hierbei ist auffällig, dass Patienten mit einem Hodentumor oder einer nicht-malignen Erkrankung im Durchschnitt zehn Monate früher dieses Ergebnis aufweisen als die Patienten der übrigen vier Krankheitsgruppen dieser Studie. Bei den Leukämien, Lymphomen, Sarkomen und sonstigen malignen Erkrankungen ist diese Kontrolle also erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich. Dies lässt darauf schließen, dass

die Patienten, die erst später zur Kontrolle kommen bzw. erst später wieder gute Ejakulatparameter aufweisen, entweder länger therapiert werden, eine verlängerte Erholungszeit der Spermatogenese nötig ist oder aber auch beides zutrifft. Da die Therapieprotokolle der verschiedenen Krankheitsentitäten unterschiedliche Zeiträume der Behandlung nötig machen, ist es selbstverständlich, dass Patienten, die eine Krankheit mit länger andauernden bzw. häufiger nötigen Therapiezyklen, wie es z. B. bei den Sarkomen der Fall ist, erst später zur Kontrolle der Ejakulatwerte kommen können als solche Patienten, die nur einmalig nach einer Operation bestrahlt wurden, wie z. B. Männer mit einem Seminom. Darüber hinaus sind die Sarkompatienten, durch die in manchen Fällen nötige Amputation einer Extremität und den zwangsläufig damit verbundenen Funktionsverlust, häufig länger traumatisiert als durch eine andere Tumoroperation, die auf den ersten Blick weniger einschränkend oder stigmatisierend ist. Des Weiteren ist nachvollziehbar, dass eine aggressivere Therapie eine stärker eingeschränkte Spermatogenese verursacht bzw. häufiger zu einer permanenten Azoospermie führen kann als eine im Verhältnis dazu weniger starke Therapie. Wenn es bei einer hoch gonadotoxischen Therapie im Anschluss doch noch zu einer Spermatogeneseerholung kommt, dauert dies in der Regel länger als bei weniger aggressiven Therapiemodalitäten. So werden häufigere Kontrollen mit dann natürlich längerem zeitlichen Abstand zum Therapieende nötig. Dieser Umstand verlängert den durchschnittlichen Zeitraum bis zur Kontrolle in der jeweiligen Krankheitsgruppe ebenso wie die Tatsache, dass bei der Diagnose einer Azoospermie, für jeden gut nachvollziehbar, natürlich noch weitere Kontrollen in angemessenem Abstand, z. B. einmal pro Jahr, folgen, um vielleicht nach einer gewissen Zeit doch wieder Spermien im Ejakulat zu finden. Damit könnte dann das vorhandene Kryodepot bei einer ausreichend guten Spermienqualität vernichtet werden. Dies ist für den Patienten nicht nur aus finanzieller Sicht eine Erleichterung, sondern auch psychisch sehr wichtig, da es ein weiterer Schritt in die Normalität nach einer solchen Erkrankung ist. Aber natürlich verlängern häufigere Nachkontrollen bei einer bestehenden und vermutlich bleibenden Azoospermie die durchschnittlich gemessenen Zeiträume in der jeweiligen Krankheitsgruppe, insbesondere dann in den Gruppen, die ohnehin schlechtere Ejakulatparameter haben. Dies lässt sich für die Gruppen Lymphome, Leukämien und Sarkome bestätigen. Die Kontrollen sind, wie oben erwähnt, im Durchschnitt zehn Monate später erfolgt als bei den Hodentumoren und nicht-onkologischen Patienten und das Verbleiben einer Azoospermie ist in den später kontrollierten Gruppen ebenfalls wesentlich häufiger (32-44 % vs. 16-19 %). D. h., dass die Werte sehr viel schlechter sind, obwohl der zeitliche Abstand zur Erstvorstellung und Diagnose, und damit der potenzielle Erholungszeitraum, größer ist.

Des Weiteren konnte, wie im Ergebnisteil bereits beschrieben wurde, herausgearbeitet werden, dass Patienten mit einer bereits vor Beginn der Behandlung reduzierten Spermienkonzentration

im Ejakulat nach Beenden der Therapie signifikant ($p = 0,006$) häufiger von einer Azoospermie betroffen sind als diejenigen mit einer höheren Konzentration. Ebenso führte ein höherer Body-Mass-Index signifikant ($p = 0,018$) häufiger zu einer posttherapeutischen Azoospermie. Diese beiden Parameter können also bereits vor Beginn der gonadotoxischen Therapie durchaus als prädiktiv für eine Azoospermie nach Therapieende gewertet werden. Das Alter, der FSH-Wert und das Hodenvolumen vor der Therapie zeigten sich als nicht signifikant.

Anders verhielt es sich mit dem Hodenvolumen nach Beenden der Therapie. Hier ließ sich eine signifikante ($p = 0,041$) negative Korrelation zum Auftreten und Verbleiben einer Azoospermie nachweisen. Dies galt ebenfalls für den Wert des FSH nach Therapieabschluss ($p < 0,001$), sodass die Parameter als Prädiktoren für eine Azoospermie angesehen werden sollten, die nach der Therapie erhoben werden können. Das FSH steigt als Parameter der Keimzelldestruktion. Durch die fehlende Keimzellfunktion, nimmt die Inhibinsekretion in den Sertolizellen ab. Das Inhibin limitiert bei normaler Produktion die FSH-Ausschüttung (Trottmann et al. 2007).

Wie zu erwarten war, korrelieren die Durchführung einer Chemotherapie ($p = 0,016$) bzw. einer Bestrahlung ($p = 0,001$) ebenfalls signifikant mit einer posttherapeutischen Azoospermie.

4.2 Outcome in Abhängigkeit von der Erkrankung

Zunächst soll betrachtet werden, inwieweit sich die unterschiedlichen Krankheitsentitäten im Bezug auf die spätere Zeugungsfähigkeit auswirken bzw. ob es hier signifikante Unterschiede gibt. Insgesamt ergeben die Auswertungen, dass im gesamten Studienkollektiv rund ein Viertel aller Patienten (25,8 %) bei der Nachkontrolle ihres Ejakulates, mit einem angemessenen Abstand zum Therapieende, eine komplette Azoospermie, also ein Fehlen von Spermien, vorweisen. Bei 6,4 % ist die Spermatogenese so stark eingeschränkt, dass die Anzahl von Spermien in einem Milliliter Ejakulat unter einer Million liegt. In diesem Fall spricht man von Kryptozoospermie. Von einer Normozoospermie würde man erst ab einer Konzentration von mehr als 20 Mio./ml sprechen. Dies ist bei 25,2 % der Patienten des Gesamtkollektivs der Fall.

Innerhalb einer der sechs beschriebenen Diagnosegruppen weisen Patienten mit einem Sarkom mit insgesamt 43,8 % am häufigsten keine Spermien im Ejakulat und eine Kryptozoospermie (18,8 %) auf. Nur 3,1 %, also ein Patient, erreichte nach Abschluss der Therapie eine Normozoospermie. Gefolgt wird diese Gruppe von den Patienten mit der Diagnose Leukämie, bei denen das Azoospermievorkommen bei 37,5 % und das Kryptozoospermievorkommen bei 5,0 % lag, insgesamt 10,0 % haben eine Normozoospermie. Ebenfalls in diesem Bereich befinden sich die Patienten, die ein Lymphom haben. Im Kollektiv bleiben 32,8 % der Männer azoosperm.

Eine Kryptozoospermie behalten 8,0 % zurück und 32,0 % erreichen wieder eine Normozoospermie. Insgesamt liegen die drei Krankheitsentitäten Sarkome, Leukämien und Lymphome also ungefähr auf einer Stufe, was die Qualität des Spermioogramms nach dem Überleben einer solchen malignen Erkrankung angeht. Diese Werte lassen sich gut miteinander vergleichen.

Eine Azoospermie nach einem Jahr trat in *Dohles* Auswertung bei 83 % der Patienten mit einer Leukämie auf. In der hier vorliegenden Studie wurde mit durchschnittlich 45 Monaten Kontrollintervall lange nachbeobachtet und evtl. daher ein anderes, besseres Ergebnis erzielt.

Die Ergebnisse bei den Patienten mit Hodentumoren, nicht-onkologischen Erkrankungen sowie sonstigen Malignomen sind ebenfalls untereinander vergleichbar.

Hier findet man in *Dohles* Arbeit, die den Stand der Literatur zusammenfasst, Angaben zwischen 55 und 80 % bzgl. einer Normozoospermie bei Überlebenden mit einem Keimzelltumor des Hodens. *Pectasides et al.* geben einen Wert von 47,6 % an (Dohle 2010, Pectasides et al. 2009). Die Ergebnisse waren mit einer Normozoospermie bei nur einem Viertel der Patienten in dieser Studie noch schlechter.

Petersen et al. bestätigen, dass die Spermienkonzentration von Hodentumorpatienten bereits vor Therapiebeginn, also durch die Erkrankung selbst, deutlich reduziert ist. Sie berichten von einer ca. um ein Drittel reduzierten Spermienkonzentration im Vergleich zur Normalbevölkerung, ausgelöst durch eine reduzierte Spermatogenese, andere Autoren sprechen von einer prätherapeutischen Oligozoospermie bei 28 % der Betroffenen (Petersen et al. 1998, Trottmann et al. 2007).

Auch *Dohle* hat in seiner Auswertung der aktuellen Literatur zu diesem Thema herausarbeiten können, dass ein Malignom die Spermienqualität und –quantität im Ejakulat negativ beeinflussen kann. So hatten laut seiner Analyse 64 % der Patienten mit den Diagnosen Lymphom oder Leukämie bereits vor der Therapie abnormale Spermioogramme (Dohle 2010). Im vorliegenden Kollektiv dieser Studie waren abnormale Spermioogramme mit einer Konzentration von weniger als 20 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat bei 44,0 % der Patienten mit einem Lymphom und 30,0 % der Leukämiepatienten der Fall. Auch *Trottmann et al.* erarbeiteten in ihrer Arbeit, dass die verschiedenen Krankheitsbilder schon vor Beginn einer schädlichen Therapie einen negativen Einfluss auf die Ejakulatwerte haben. So zeigten Studien, dass eine prätherapeutische Oligozoospermie bei 25-67 % mit Hodgkin-Lymphomen und 57 % mit Leukämien vorliegen. Warum sich dieser Umstand zeigt, ist nicht geklärt, aber man geht inzwischen von einem immunvermittelten Mechanismus aus (Brydøy et al. 2007, Trottmann et al. 2007).

Es ist ebenfalls bekannt, dass Patienten, die sich im Stadium einer terminalen Niereninsuffizienz unter Dialyse befinden, häufig von einer Azoospermie betroffen sind. Nach einer Transplantation ist dieser Zustand potenziell reversibel (Knuth und Schulze 2001).

Es gibt also Hinweise, dass die Grunderkrankung einen Einfluss auf die Spermatogenese bzw. deren dauerhafte Schädigung oder Erholung hat. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die vorliegende Studie nicht primär diese Theorie untersucht hat, da die Patienten des Kollektivs zum Großteil in Behandlung waren. Die meisten haben sich einer Chemotherapie, einer Bestrahlung oder sogar beiden Therapieoptionen unterzogen. Die übrigen wurden zum allergrößten Teil zumindest operativ versorgt. Es ist also im Nachhinein nicht mehr eindeutig feststellbar, ob die Ergebnisse der Ejakulatanalysen in erster Linie den Grunderkrankungen oder deren Therapien zuzuschreiben sind. Dazu müsste man ein unbehandeltes Patientenkollektiv untersuchen. Dies ist aber wegen der Wichtigkeit einer schnell durchgeführten Therapie für das Überleben der Patienten praktisch nicht durchführbar und schon gar nicht ethisch vertretbar.

Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, welche Erkrankung insgesamt, also mit der dazu gehörigen und nötigen Therapie, im Anschluss welche Ergebnisse in Bezug auf die Fertilität liefert. Für den klinischen Gebrauch ist eine Betrachtung des gesamten Paketes aus Erkrankung und Therapie von Bedeutung, da diese beiden Dinge untrennbar miteinander verknüpft sind und auch sein sollten.

Es lässt sich also nach dem Ende einer Therapie und dem Überleben einer malignen Erkrankung nur darüber spekulieren, inwieweit nun die Krankheit selbst für das messbare Ergebnis verantwortlich ist, und nicht nur die durchgeführte Therapie den ausschlaggebenden Einfluss hat. Allerdings legen Studien über die verminderte Qualität des Spermogramms vor Beginn einer Therapie die Vermutung nahe, dass auch die Erkrankung selbst für die Prognose der Fertilität wichtig ist. Dies bestätigte sich hier durch die signifikante Korrelation zwischen der prätherapeutischen niedrigen Spermienkonzentration und dem Auftreten einer Azoospermie. Die weitere statistische Auswertung dieser Untersuchung hat ergeben, dass es z. B. bei den Hodentumoren einen Unterschied macht, ob der Patient ein Seminom oder ein Nicht-Seminom hat. Letzteres hat signifikant häufiger zu einer Azoospermie geführt. Durch die zumeist durchgeführte Bestrahlung der Seminome sind zwar ebenso viele Männer mit dieser Diagnose azoosperm geblieben, dies ist aber auf die Therapie zurück zu führen, wie auch *Huyghe et al.* feststellen (Huyghe et al. 2004). Wenn man deren Einfluss nicht berücksichtigen würde, hätten die Nicht-Seminome einen wesentlich schlechteren Einfluss auf die Spermatogenese als die Seminome. Hier muss es also eindeutig einen Unterschied für die Fertilitätsprognose geben, der unabhängig von der Therapie und nur von der Erkrankung selbst beeinflusst wird.

Auch bei den Lymphomen ist die genauere Differenzierung zu beachten. So hatten Hodgkin-Lymphom-Patienten häufiger ein schlechtes Spermogramm als Männer mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (32,8 % vs. 17,4 %). Im Gegensatz zu den Hodentumoren ist dieser Unterschied allerdings wahrscheinlich nicht allein durch die Diagnose bedingt, da ebenfalls auffällt,

dass die Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom häufiger nach einem Procarbazin-enthaltenden Chemotherapieprotokoll behandelt werden (39,33 % vs. 2,86 %) (Dohle 2010, Wallace et al. 2005).

4.3 Outcome in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie

Es ist bekannt, dass die Therapie einer malignen Erkrankung, die sehr aggressiv sein muss, um alle Tumorzellen restlos vernichten zu können, für den menschlichen Körper schädlich ist. Da Tumorzellen eine entartete Form der ursprünglichen gesunden Körperzellen darstellen, die sich unkontrolliert vermehren und die natürlichen Schutzmechanismen des Körpers, wie z. B. die Apoptose, also den programmierten Zelltod, umgehen können, neigen sie zu schnellem Wachstum. Die Therapieoptionen Bestrahlung und Chemotherapie nutzen genau dieses Verhalten aus, indem sie die sich besonders schnell teilenden Zellen vernichten können. Dies hat den Vorteil, dass das umgebende gesunde Gewebe weniger geschädigt wird als die mutierten Zellen. Nachteilig an dieser Methode ist allerdings, dass nicht nur die malignen Tumorzellen das Potenzial haben, sich schneller zu teilen und zu vermehren als andere Zellen, sondern, dass die menschlichen Keimzellen ebenfalls zu diesem sich schnell teilenden Zelltyp gehören. Dies führt dazu, dass durch die onkologische Therapie mittels Zytostatika und Strahlen auch solche Zellen zerstört werden, die eigentlich geschützt und nicht vernichtet werden sollen. Die Spermatogenese wird also zwangsläufig durch den Wirkmechanismus der Therapie mit beeinflusst.

Im Laufe der Zeit, in der man immer neue Erkenntnisse über die genaue Wirkung einzelner Medikamente gewonnen hat und immer mehr Langzeitverläufe von Betroffenen beobachten konnte, haben sich auch immer genauere Folgen der unterschiedlichen Substanzen eruieren lassen. So gelten einige Zytostatikagruppen in höherem Maße als gonadotoxisch als andere.

Die unten stehende Tabelle, die bereits in der Einleitung gezeigt wurde, soll diese Auflistung noch einmal zusammenfassen:

Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Geringes Risiko
Alkylantien Busulfan Carmustin (BCNU) Chlorambucil Chlormethin Cyclophosphamid Ifosfamid Lomustin (CCNU) Melphalan Procarbazin	Doxorubicin Platin-Analoga Carboplatin Cisplatin	Antibiotics Bleomycin Dactinomycin Antimetabolite Methotrexat Mercaptopurin 5-Fluoruracil Podophyllotoxin Asparaginase Vincaalkaloide Vincristin Vinblastin

Abb. 43: Gonadotoxisches Risiko einiger Zytostatika (eigene Darstellung in Anlehnung an Brydøy et al. 2007 und Jahnukainen et al. 2011)

Die verschiedenen Protokolle beinhalten unterschiedliche Zytostatika und Bestrahlungsdosen, die somit auch ganz unterschiedlich fertilitätseinschränkend sein können. Insgesamt kann man festhalten, dass die Tumorentitäten, die besonders aggressiv und schnell destruierend wachsen, oft nur auf die Zytostatika ansprechen, die als besonders toxisch gelten. Dies lässt sich hier bei den Patienten mit Sarkomen und Lymphomen bestätigen. Auch sind oftmals sehr hohe Dosen und lange Behandlungszeiträume nötig, um eine komplette Remission möglich zu machen, die primär das Ziel jeder Therapie ist.

Was generell den Einsatz irgendeiner Form von Chemotherapie betrifft lassen sich die Hodentumorpatienten, ebenso wie beim vergangenen Zeitintervall zwischen Erstvorstellung und der besten Kontrolluntersuchung in der Nachbeobachtungsphase, mit den Patienten mit nicht-onkologischen Erkrankungen vergleichen. Im Mittel bekamen 77,70 % aller Patienten im vorhandenen Kollektiv in irgendeiner Form eine Chemotherapie. Die Patienten mit den Diagnosen Hodentumor bzw. einer nicht-malignen Grunderkrankung lagen unter diesem Durchschnitt und wurden nur zu ca. zwei Dritteln mit Zytostatika behandelt. Nur die Patienten der Gruppe „sonstige Malignome“ wurden mit einem Anteil von 35,0 % seltener chemotherapiert. Dies liegt allerdings vermutlich daran, dass die Gruppe sehr klein ist und im Verhältnis dazu der Anteil an Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, das mittels Radiojodtherapie behandelt wird, sehr groß ist. Im Gegensatz dazu sinkt dann als logische Konsequenz der Anteil an Patienten, die eine Chemotherapie durchmachen müssen.

Auf der anderen Seite der Häufigkeitsskala stehen die Patienten mit Lymphomen, Leukämien und Sarkomen, die mit ca. 95 % Anteil fast in jedem Fall mittels Chemotherapie behandelt werden. Es ist aber ebenfalls zu beachten, dass bei den Hodentumorpatienten ein großer Unter-

schied innerhalb der Gruppe herrscht, da nur knapp die Hälfte der Seminome mit Zytostatika behandelt wird, aber mit 88,35 % sehr viele Nicht-Seminome. Letztere liegen somit fast auf dem Niveau der Lymphome, Leukämien und Sarkome.

Die eingesetzten Zytostatika stammen allesamt nicht aus der besonders schädigenden Gruppe der Alkylantien, dennoch schränken sie in hohen Dosen die Spermatogenese ein. Auch wenn in dieser Studie die Anzahl der eingesetzten PEB-Zyklen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer dauerhaften Azoospermie bzw. auf die Erholung der Spermatogenese hatte, wurde dies in der Literatur oft beschrieben (Palmieri et al. 1996). Die Fallzahl der Patienten, die sicher dokumentiert nach dem PEB-Schema therapiert wurden, beläuft sich auf 93 Patienten. Die übrigen Hodentumorpatienten wurden entweder anders behandelt oder es war nur bekannt, dass sie eine Chemotherapie erhalten haben, aber welche Substanzen eingesetzt wurden, war nicht mehr nachvollziehbar. Des Weiteren hat, wie im Ergebnisteil beschrieben, der Großteil der Patienten zwei bzw. drei Zyklen der Therapie erhalten. Nur einen oder mehr als drei Zyklen haben nur wenige Patienten mit jeweils Fallzahlen im einstelligen Bereich erhalten. Bei einem so geringen Auftreten in einer Gruppe ist es sehr schwierig, signifikante Ergebnisse zu erzielen, da diese oft von Einzelfällen abhängen, wenn das entsprechende Kollektiv sehr klein ist. Generell kann man dennoch davon ausgehen, dass die Fertilität umso stärker beeinträchtigt wird, je mehr Zyklen der Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin nötig sind (Palmieri et al. 1996).

In jedem Fall ist festzuhalten, dass der Einfluss der Bestrahlung sehr hoch zu sein scheint. War eine Radiatio nötig, blieben die Patienten in dieser Studie signifikant häufiger dauerhaft azoosperm ($p = 0,002$).

Es konnte ebenfalls herausgearbeitet werden, dass eine inverse Korrelation zwischen der Spermienkonzentration und dem Verbleiben einer Azoospermie nach dem Therapieende gibt ($p = 0,004$). Dieser Parameter kann also genauso als Prädiktor gewählt werden, wie ein hoher BMI ($p = 0,027$) oder der FSH-Wert nach der Behandlung ($p = 0,068$).

Bei den Lymphompatienten scheint ebenfalls die Art des Lymphoms eine große Bedeutung zu haben. Allerdings ist dies nicht primär wegen der Erkrankung selbst, sondern der daraus folgenden Therapie der Fall. Mit insgesamt 94,40 % der Patienten, die chemotherapiert wurden, ist der Anteil hier sehr hoch. Die Hodgkin-Lymphome wurden etwas häufiger mit Zytostatika behandelt als die Non-Hodgkin-Lymphome (97,75 % vs. 85,71 %).

Hierbei ist entscheidend, dass auch das besonders toxische Procarbazin eher bei den Hodgkin-Lymphomen eingesetzt wurde. Die Tatsache, dass 32,80 % mit Hodgkin-Lymphom, aber nur 17,40 % mit Non-Hodgkin-Lymphom in den Nachkontrollen eine Azoospermie vorweisen, lässt

den Rückschluss zu, dass Procarbazin sehr entscheidend für die Fertilitätsprognose eines Mannes nach Abschluss der Therapie einer Lymphomerkrankung ist. Dafür spricht ebenso die Signifikanz in der statistischen Analyse ($p < 0,001$). In seiner Zusammenschau der aktuellen Literatur beschreibt *Dohle* bei 85-90 % der Patienten mit den Diagnosen Hodgkin-Lymphom und einem Chemotherapieprotokoll, das Procarbazin enthält, und 10 % der Hodgkin-Lymphom-Patienten, die ohne Procarbazin behandelt wurden eine Azoospermie (*Dohle* 2010).

Der schädliche Effekt von Procarbazin konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Hier blieben 55,56 % der Patienten, die diese Substanz erhielten, auf Dauer azoosperm. Das Follow-up dieser Arbeit betrug bei den Patienten mit einem Lymphom im Mittel 44 Monate. In *Dohles* Arbeit wird der genaue Nachbeobachtungszeitraum nicht angegeben, sodass das bessere Outcome evtl. durch eine längeres Follow-up als in seiner Arbeit erklärt werden kann.

Die Resultate sind ebenfalls vereinbar mit den Ergebnissen von *Harel et al.*, die von einer stark erhöhten Prävalenz von Azoospermie bei Patienten, die mit Procarbazin oder Cyclophosphamid behandelt wurden, sprechen. Im Gegensatz dazu sind die Spermioogramme von Patienten, die eine Chemotherapie nach dem ABVD-Schema erhalten haben besser (*Harel et al.* 2011).

Im Großen und Ganzen muss man feststellen, dass die Therapiestandards für das Hodgkin-Lymphom allein im Bezug auf die Spermatogenese gefährlicher und prognostisch ungünstiger sind als die für das Non-Hodgkin-Lymphom. Diese Vermutung hat sich in der vorliegenden Studie bestätigen können.

Als wichtige Prädiktoren für die zukünftige Beratung von Patienten könnten die FSH-Werte und das Patientenalter sein. Diese Parameter erwiesen sich in der statistischen Analyse als signifikant. Ein bereits vor der Therapie erhöhtes FSH führte signifikant ($p = 0,002$) häufiger zu einer permanenten Azoospermie. Ebenso entscheidend für die Fertilitätsprognose war der FSH-Wert nach Therapieabschluss. Je höher dieser war, desto eher stellte sich eine dauerhafte Azoospermie ein ($p = 0,002$). Ebenso waren eine Azoospermie häufiger, je älter die Patienten bei Diagnosestellung waren ($p = 0,048$).

Mit 37,50 % Azoospermievorkommen und einer Normozoospermie bei nur jedem zehnten Patienten nach Abschluss der Therapie bei den Kontrolluntersuchungen ist das Outcome bei den Leukämien ebenfalls eher schlecht. Auch hier scheint die Therapie den größten Einfluss zu haben, da diese kaum aggressiver sein könnte. Leukämien betreffen als Erkrankung des blutbildenden Systems den ganzen Körper und nicht nur einen lokalisierten, entarteten, operablen Tumor. Als Folge dessen ist eine langwierige Therapie des ganzen Körpers nötig, die somit prinzipiell alle Zellen angreift. Als systemische Therapie der ersten Wahl kommt in ca. 95 % der Fälle

eine Chemotherapie zum Einsatz. Diese enthält in den meisten Fällen die Substanzen, die als besonders toxisch einzustufen sind, wie z. B. die Alkylantien.

Ebenfalls von großer Bedeutung ist die Bestrahlung. Im Rahmen der Planung einer Stammzelltransplantation, die häufig zur Bekämpfung einer Leukämie durchgeführt werden muss, ist entweder eine sehr aggressive Hochdosis-Chemotherapie oder eine Ganzkörper-Bestrahlung nötig, um die körpereigenen Zellen zu vernichten, bevor die fremden Spenderzellen transplantiert werden. Dies hat zur Folge, dass natürlich auch die testikuläre Keimzellproduktion betroffen ist. Patienten, die eine solche Therapie bekommen, haben im Anschluss ein eingeschränktes oder sogar gar kein Fertilitätspotenzial mehr. Auch *Balcerek et al.* beschreiben in ihren Studien eine Infertilität bei einem Viertel der Patienten, die eine Leukämie durchgemacht hatten (Balcerek et al. 2012). In der hier vorliegenden Studie ist dieser Anteil sogar noch höher, da bei 37,5 % der Patienten eine Azoospermie nachgewiesen wurde. In den Ergebnissen von *Balcerek et al.* wird von Infertilität gesprochen, sodass bei der Interpretation der hier ausgewerteten Ergebnisse nicht nur die azoospermen SpermioGramme, sondern auch solche mit einer erheblichen Kryptozoospermie berücksichtigt werden müssen, was die Ergebnisse weiter divergieren lässt.

Dass sich in der SPSS-Analyse keine Signifikanzen ergeben haben ist dadurch erklärbar, dass sowohl die Therapie mittels Zytostatika als auch die Bestrahlung sehr einschränkend sind. So konnten hier keine großen Unterschiede für das Outcome festgestellt werden. Beide Therapieoptionen beeinträchtigen die Spermatogenese stark. Ein anderer Grund ist, dass nahezu alle Patienten eine Chemotherapie erhalten haben, sodass kein Vergleich zu Patienten ohne diese Therapie gemacht werden kann. Aber auch wenn statistisch nicht von signifikanten Unterschieden gesprochen werden kann, muss man insgesamt aus den Daten schließen, dass sich die Therapie einer Leukämie auf die Fertilität sehr negativ auswirkt. Diese Schlussfolgerung ist auch ohne statistische Signifikanzen möglich.

Von sehr hoher Wichtigkeit sind bei den Sarkomen die Operation und die Chemotherapie. Es wurden alle Patienten mit Osteosarkomen und alle mit Ewing-Sarkomen chemotherapiert. Bei den Weichteilsarkomen erhielten sechs der acht Patientin Zytostatika. Insgesamt wurde die Hälfte der Patienten bestrahlt.

Patienten mit einem Ewing-Sarkom haben im gesamten Kollektiv mit 72,0 % den größten Anteil an azoospermen Ejakulaten in den Kontrolluntersuchungen. Die Osteosarkome liegen mit einem Azoospermie-Auftreten bei 23,0 % der Patienten mit dieser Diagnose eher auf dem Niveau der Hodentumoren und damit in großer Differenz zu den Ewing-Sarkomen. Die Weichteilsarkome sind mit 37,5 % im Mittelfeld zusammen mit den Hodgkin-Lymphomen, der ALL und der CML.

Auch hier lassen sich die sehr schlechten Ergebnisse auf die sehr aggressive Therapie zurückführen. Es werden, wie auch bei den Leukämien, sehr gonadotoxische Substanzen eingesetzt. Hinzu kommen die ebenfalls stark fertilitätsmindernde Strahlentherapie und die insgesamt durch die Therapie mit ihren starken Nebenwirkungen herabgesetzte Abwehr des Patienten. Die häufigen Krankenhausaufenthalte, die bei multiplen Chemotherapiezyklen nötig sind, vermindern die Gesamtverfassung des Patienten zusätzlich. Das Immunsystem wird geschwächt, da zwischen den Zyklen oftmals keine völlige Erholung möglich ist, zumal die Sarkome zu den sehr stark konsumierenden Tumorerkrankungen gehören. Ein geschwächter Körper reduziert seine Reserven eher auf das Überleben, sodass weniger lebenswichtige Vorgänge, wie die Spermatogenese, nur noch sehr eingeschränkt stattfinden.

So ist das besonders schlechte Ergebnis dieser Krankheitsgruppe auf die aggressive Erkrankung mit der ebenso aggressiven Therapie zurückzuführen. Dennoch ließen sich, vermutlich wegen der sehr homolog schlechten Ergebnisse, leider keine statistisch signifikanten Prädiktoren für die spätere Fertilität herausarbeiten. Allerdings kann man konstatieren, dass die Diagnose eines Sarkoms, insbesondere eines Ewing-Sarkoms, insgesamt als negativer Prädiktor für die spätere Fertilität gewertet werden kann.

Bei den sonstigen Malignomen werden unterschiedlichste Tumorentitäten in einer Gruppe verglichen. Für eine Gesamtanalyse lassen sich diese Ergebnisse folglich nur schwer vergleichen. Was auffällt ist, dass die Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, die allesamt mit einer Radiojodtherapie und einer Operation behandelt wurden, sehr gute Ergebnisse vorweisen können. So hat keiner der Patienten eine Azoospermie. Die Radiojodtherapie erscheint also als nicht besonders gonadotoxisch.

Bei den Prostatakarzinomen war das Ergebnis sehr viel schlechter. Von den drei Patienten bleiben zwei azoosperm und einer hat eine sehr verminderte Spermienkonzentration von weniger als 0,1 Mio./ml., also eine Kryptozoospermie. Diese Ergebnisse hängen vermutlich mit der Therapie dieser Erkrankung zusammen wie auch *Colson et al.* beschreiben. Die radikale Operation führt häufig dazu, dass keine normale Ejakulation mehr möglich ist. Darüber hinaus kann eine Reizung des Gewebes oder teilweise Verletzung der nötigen Strukturen zu einer Verminderung der Ejakulatparameter führen. Ebenso entscheidend ist die bei Prostatakarzinomen häufig durchgeführte Strahlentherapie, die teilweise als Brachytherapie durchgeführt wird. Die anatomische Nähe zu den Hoden macht dieses sensible Gebiet sehr anfällig und kann zu einer Einschränkung führen (*Colson et al. 2012*).

Der übrige azoosperme Patient in dieser Studie hatte einen Hirntumor. Auch hier ist das Ergebnis durch die durchgeführte Therapie erklärbar. Knapp die Hälfte der Hirntumoren wurde mit

einer Chemotherapie behandelt und alle Patienten dieser Gruppe wurden kranial bestrahlt. Dies kann zu einer Irritation der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse führen, die dann wiederum eine Verminderung der Spermienproduktion bedingen kann.

Bei dieser Gruppe ist es allerdings von immenser Bedeutung, dass man die Patientenzahl im Auge behält, da die Anzahl mit nur zwanzig Patienten sehr gering ist. Diese haben dann auch noch sehr unterschiedliche Erkrankungen, sodass man bei der Auswertung der Ergebnisse vorsichtig sein muss und diese eher als Hinweise auf bestimmte mögliche Gegebenheiten werten sollte.

Wie zu erwarten, waren die Ergebnisse aus der Gruppe der Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen im Vergleich zu anderen Gruppen, wie die der Lymphome, Leukämien oder Sarkome, sehr viel besser. Insgesamt muss man aber festhalten, dass die Ergebnisse auf einem Niveau mit den malignen Gruppen der Hodentumoren und sonstigen Malignomen stehen. Es bleiben rein prozentual gesehen ähnlich viele Männer nach Abschluss der Therapie bei sämtlichen Kontrollen des Ejakulates azoosperm. Also sollte das Ergebnis insgesamt alarmierend sein, da mit 41,7 % der Patienten nicht einmal die Hälfte nach Therapieende eine normale Spermienkonzentration hat. Ca. ein Viertel leiden unter einer Azoo- oder Kryptozoospermie. Allerdings ist dieses Ergebnis ebenfalls durch die sehr kleine Patientenzahl von lediglich zwölf Personen sehr vorsichtig zu interpretieren. Es kann allenfalls als ein Hinweis oder eine Vermutung angesehen werden. Es ist aber auffällig, dass die beiden Patienten aus dem Kollektiv, bei denen nach Abschluss der Therapie keine Spermien mehr im Ejakulat nachgewiesen werden konnten, Patienten mit einer Wegener-Granulomatose waren, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden. Dieses Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien gehört, wie bereits erwähnt und auch in den Arbeiten von *Brydøy et al.* und *Jahnukainen et al.* festgestellt, zu den Substanzen, die ein hohes Risiko für einen negativen Einfluss auf die Spermienbildung bergen (*Brydøy et al.* 2007, *Jahnukainen et al.* 2011). Dies scheint sich auch bei den Patienten zu bestätigen, die nicht an einer malignen Erkrankung leiden.

Aber auch die anderen Behandlungsformen für nicht-onkologische Erkrankungen haben einen Einfluss auf die Spermatogenese, da nur fünf der zwölf Patienten bei der Nachkontrolle eine normale Spermienkonzentration von mehr als 20 Mio./ml hatten. Bei den übrigen fünf, die weder eine Azoo- noch eine Normozoospermie hatten, war die Konzentration zumindest eingeschränkt.

Auch hier hat die statistische Analyse mit SPSS leider keine signifikanten Ergebnisse liefern können. Dies war ebenfalls bei der kleinen Fallzahl nicht zu erwarten. Dennoch war mit einem

$p = 0,066$ im Chi-Quadrat-Test zumindest ein Hinweis auf die Bedeutung der Diagnose inklusive der nötigen Therapie für das Auftreten einer Azoospermie erkennbar.

4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Schon allein die Tatsache, dass in dieser Studie mit 25,8 % bei gut einem Viertel der 453 Patienten bei den Kontrolluntersuchungen nie wieder Spermien im Ejakulat gefunden werden konnten, ist alarmierend. Und auch wenn Spermien vorhanden waren, war deren Anzahl oftmals geringer als vor der Erkrankung. Schließlich fand sich bei 6,4 % nur eine sehr verminderte Konzentration von weniger als 0,1 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat. Und auch bei den etwas mehr als zwei Dritteln der Männer mit einer Konzentration von mehr als 0,1 Mio./ml war die Konzentration in manchen Fällen eingeschränkt. Insgesamt hatten nur 41,06 % des Kollektivs bei der Nachuntersuchung eine normale Spermienkonzentration von mehr als 20 Mio./ml. Diese Werte sprechen dafür, dass eine Erkrankung, die eine aggressive onkologische Therapie erfordert, sehr gefährlich für das Fertilitätspotenzial ist.

Zwar ist seit der Möglichkeit der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) seit Anfang der neunziger Jahre eine Befruchtung theoretisch schon mit einem einzigen Spermium möglich, aber die Behandlung ist für das Paar sehr viel belastender als eine spontan induzierte Befruchtung auf natürlichem Wege. Und auch die in-vitro-Fertilisation (IVF) ist für die Frau mit einer vorausgehenden Hormonbehandlung vergesellschaftet. Dennoch ist es ein großer Vorteil, dass es möglich ist, auf diesem Wege, Kinder zu bekommen, wenn nach der Therapie eine Azoospermie vorliegt. Die Paare können dann auf das kryokonservierte Depot von Spermien zurück greifen. Ein weiterer Vorteil dabei ist, dass das vor Therapiebeginn gewonnene Ejakulat nicht durch die toxischen Zytostatika bzw. eine Strahlenbelastung geschädigt ist. Denn auch wenn sich die Spermatogenese wieder erholt, ist es nötig eine Weile sicher weiter zu verhüten, da ein nachträglicher, schädigender Effekt der Therapie, die potenziell mutagen und teratogen ist, auch nach dessen Ende noch nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Bei der Auswertung und Interpretation dieser Arbeit ist es wichtig, dass man die unterschiedlich großen Patientengruppen berücksichtigt. Je kleiner die Patientenzahl ist, desto eher muss man die Ergebnisse vorsichtig deuten, da in den sehr kleinen Gruppen möglicherweise auch der Zufall eine Rolle spielt und die Auswertung evtl. nicht vollkommen repräsentativ ist. In den beiden größten Kollektiven der Hodentumoren und Lymphome sind die Fallzahlen allerdings so groß, dass die Ergebnisse nicht rein zufällig sein dürften. Bei den Leukämien und Sarkomen sind die Ergebnisse noch gut auswertbar, da die Fallzahl noch ausreichend groß ist. Auch wirken die

Ergebnisse nicht ungewöhnlich, da speziell bei den Sarkomen mit einem eher schlechten Ergebnis für die Spermatogenese zu rechnen war.

In den beiden kleinsten Gruppen der nicht-malignen Erkrankungen und den sonstigen Tumorerkrankungen, die innerhalb dieser beiden Übergruppen noch sehr verschiedene Krankheitsbilder beinhalten, ist die Auswertung schwieriger. Die Ergebnisse dieser beiden Gruppen sollten allenfalls als Hinweise auf bestimmte Tatsachen gewertet werden. Es ist z. B. auffällig, dass in der Gruppe der nicht-malignen Erkrankungen die mit Cyclophosphamid behandelten Patienten mit der Diagnose Wegener-Granulomatose nach der Behandlung besonders schlechte Werte in der Ejakulatanalyse aufweisen. Dies bestätigt, dass das zu den Alkylantien gehörende Cyclophosphamid besonders gonadotoxisch ist.

Sehr viel entscheidender ist das Ergebnis, das sich bei der Untersuchung der Hodentumorpatienten zeigte. So ist es für die Fertilitätsprognose schlechter, wenn der Patient unter einem Nicht-Seminom leidet. Diese Diagnose liefert die schlechteren Werte und es bleibt häufiger eine Azoospermie zurück. Die Seminome hingegen beeinträchtigen die gonadale Funktion weniger. Hier ist es die Bestrahlung, die den gonadotoxischen Effekt erzielt.

Bei den Patienten mit einem Lymphom ist es ebenfalls entscheidend, welche Therapie durchgeführt wurde. Der Einsatz von Procarbazin im Chemotherapie-Protokoll wirkt sich sehr negativ auf das Ergebnis bzgl. der späteren Fertilität aus. Dieses Therapiekonzept betrifft häufiger Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, die in dieser Studie auch wesentlich häufiger azoosperm bleiben als die Patienten mit der Diagnose Non-Hodgkin-Lymphom. Letztendlich ist aber nicht ganz auszuschließen, dass die Lymphomart ebenfalls Einfluss auf das Ergebnis hat.

Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse bei den Patienten mit der Diagnose Ewing-Sarkom. Im vorhandenen Patientenkollektiv behielten mit rund 72 % fast drei Viertel der Patienten in sämtlichen Kontrolluntersuchungen des Ejakulates eine Azoospermie zurück. Dieser Anteil ist in der Studie mit Abstand der größte. Für dieses Krankheitsbild sollte also in jedem Fall eine Kryokonservierung von Spermien vor Beginn der Chemotherapie und Bestrahlung durchgeführt werden, wenn der Patient dies wünscht. Die Kontrollergebnisse sind so schlecht, dass es für die meisten Patienten keine andere Möglichkeit zur Induktion einer Schwangerschaft geben würde als die assistierte Reproduktion mit zuvor tiefgefrorenen Spermien. Dies ist hier besonders wichtig, weil auch bei Erholung der Spermatogenese, wenn auch meist nicht vollständig, die potenziell mutagene bzw. teratogene Wirkung auf die Keimzellen noch sehr lange nicht ausgeschlossen werden kann.

Auch bei den Leukämiepatienten ist das Outcome als schlecht zu bewerten. Aber nicht nur der toxische Einfluss der aggressiven Therapie ist hier hervorzuheben. Die Gesamtkonstitution des

Patienten ist durch die sowohl physisch als auch psychisch sehr belastende Situation geschwächt.

Die Tatsache, dass bei einem so großen Anteil des Kollektivs nach Beenden der Therapie keine Spermien mehr im Ejakulat nachweisbar sind, sollte bestätigen, dass eine Kryokonservierung von Spermien als Zeugungsreserve sehr sinnvoll ist und in vielen Fällen die einzige Möglichkeit ist, leibliche Kinder zu bekommen. Das Ergebnis dieser Untersuchung soll also noch einmal hervorheben, wie wichtig es ist, einen Patienten vor Einleitung der Therapie einer onkologischen Erkrankung oder einer Erkrankung, die mit potenziell gonadotoxischen Therapieformen behandelt wird, darauf hinzuweisen. Auch wenn der Patient durch die schlimme Diagnose einer Krebserkrankung zunächst völlig überfordert sein kann, sollte der behandelnde Arzt nicht davor zurück schrecken, die Wichtigkeit dieser Möglichkeit zu betonen und den Patient ausreichend zu informieren. Nach Beginn der Therapie kann es oftmals schon zu spät sein, denn selbst wenn Spermien vorhanden sind, kann man nicht abschätzen inwieweit diese von den toxischen Substanzen beeinflusst worden sind.

Stützt man sich auf die hier vorliegenden Ergebnisse, gibt es natürlich Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern und dem Fertilitätpotenzial nach Abschluss der Therapie. Bei den Diagnosen, bei denen ein besonders hohes Azoospermievorkommen oder ein sehr niedriger Anteil von Patienten mit einer Normozoospermie aufgetreten ist, profitieren die Betroffenen möglicherweise im Nachhinein mehr von einer stattgehabten Kryokonservierung, sodass diese z. B. bei den Patienten mit Ewing-Sarkom besonders wichtig zu sein scheint. Allerdings ist auch ein im Vergleich hierzu eher niedriges Azoospermievorkommen von „nur“ 18,8 % bei den Hodentumorpatienten absolut betrachtet noch sehr hoch. So bleibt auch fast jeder fünfte Patient mit einem Hodentumor nach der nötigen Therapie azoosperm. Selbst dieser Prozentsatz, der in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den niedrigen Werten gehört, ist noch alarmierend hoch und sollte die Wichtigkeit des Angebots zur Kryokonservierung verdeutlichen.

So kann man im Einzelfall nicht vorhersagen, welche Erkrankung mit der dazugehörigen Therapie zwingend zu einem Fertilitätsverlust führt bzw. bei welchen Krankheitsbildern von einer Erholung der Spermatogenese auszugehen ist. Es gibt nur Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens. Da aber auch ein im Vergleich eher niedriges Risiko insgesamt noch sehr hoch ist, wie die Ergebnisse eindrucksvoll bestätigen, ist festzustellen, dass unabhängig von der Diagnose in jedem Fall eine Kryokonservierung von Spermien durchgeführt werden sollte.

So kann es auch nach dieser Untersuchung keine Entwarnung für einzelne Erkrankungen geben. Es hat sich leider nicht zeigen lassen, dass es onkologische Krankheitsbilder oder zytostatisch behandelte Nicht-Malignome gibt, bei denen eine Erholung der Spermatogenese nach Abschluss

der Therapie und einer gewissen Regenerationszeit so wahrscheinlich ist, dass man von der Empfehlung zur Kryokonservierung von Spermien absehen könnte.

Als wichtige prädiktive Parameter für eine eventuelle Abschätzung der Fertilitätsprognose konnten allerdings folgende Punkte mit statistischer Signifikanz herausgearbeitet werden, was zuvor noch nicht in einem vergleichbaren Kollektiv zusammenfassend erarbeitet wurde:

Es blieb diagnoseübergreifend posttherapeutisch häufiger eine dauerhafte Azoospermie zurück,

- wenn eine Chemotherapie (insbes. mit Procarbazin) durchgeführt wurde.
- wenn eine Bestrahlung durchgeführt wurde.
- je niedriger die Spermienkonzentration bei Diagnosestellung war.
- je niedriger das Einzelhodenvolumen des Patienten nach Therapieabschluss war.
- je höher der Body-Mass-Index des Patienten bei Diagnosestellung war.
- je höher der FSH-Wert nach Therapieabschluss im venösen Blut des Patienten war.

Bei Patienten mit einem Lymphom kam es darüber hinaus auch häufiger zu einer dauerhaften Azoospermie,

- je höher der FSH-Wert bei Diagnosestellung, vor Therapiebeginn, im venösen Blut des Patienten war.
- je älter der Patient bei Diagnosestellung war.

Literaturverzeichnis

- 1) **Aparicio, J., Sastre, J., Germà, J. R., Isla, D. (2011):** SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of testicular seminoma (2010). *Clin Transl Oncol*, **13(8)**, 560-564.
- 2) **Bassan, R., Hoelzer, D. (2011):** Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, **29**, 532-543.
- 3) **Bielack, S. S., Kempf-Bielack, B., Delling, G., Exner, G. U., Flege, S., Helmke, K., Kotz, R., Salzer-Kuntschik, M., Werner, M., Winkelmann, W., Zoubek, A., Jürgens, H., Winkler, K. (2002):** Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*, **20(3)**, 776-790.
- 4) **Bodmer, N., Niggli, F. K. (2009):** Knochen- und Weichteilsarkome im Jugendalter. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*, **4**, 14-18.
- 5) **Bokemeyer, C., Kollmannsberger, C., Schmoll, H. J. (2006):** Gonadale Toxizität und Infertilität. In: Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K. (Hrsg.): Kompendium Internistische Onkologie. 4. Auflage. Springer Verlag, Berlin. 1956.
- 6) **Bokemeyer, C., Schmoll, H. J., van Rhee, J., Kuczyk, M., Schuppert, F., Poliwoda, H. (1994):** Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*, **68(3)**, 105-110.
- 7) **Bosl, G. J., Motzer R. J. (1997):** Testicular Germ-Cell Cancer. *N Engl J Med*, **337(4)**, 242-254.
- 8) **Brydøy, M., Fosså, S. D., Dahl, O., Bjørø, T. (2007):** Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol*, **46(4)**, 480-489.
- 9) **Centrum für integrierte Onkologie Köln-Bonn (2009):** „Klinischen Studien – EURAMOS 1“. URL: <http://cio.clinicalsite.org/de/trial/124> [Stand 19.04.2012].
- 10) **Chan, J. K. C. (2001):** The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol*, **19(4)**, 129-150.
- 11) **Clarke, G. N., Liu, D. Y., Baker, H. W. G (2006):** Recovery of human sperm motility and ability to interact with the human zona pellucida after more than 28 years of storage in liquid nitrogen. *Fertil Steril*, **86(3)**, 721-722.
- 12) **Colson, M. H., Lechevallier, E., Rambeaud J. J., Alimi, J. C., Faix, A., Gravis, G., Hannoun-Levi, J. M., Quintens, H., Rébillard, X., Droupy, S. (2012):** Sexuality and prostate cancer. *Prog Urol*, **22(2)**, S72-S92.
- 13) **Cooper, T. G., Neuwinger, J., Bahrs, S., Nieschlag, E. (1992):** Internal quality control of semen analysis. *Fertil Steril*, **58(1)**, 172-178.
- 14) **Cooper, T. G., Noonan, E., von Eckardstein, S., Auger, J., Baker, H. W., Behre, H.M., Haugen, T. B., Kruger, T., Wang, C., Mbizvo, M. T., Vogelsong, K. M.**

- (2010): World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*, **16(3)**, 231-245.
- 15) **D'Adamo D. R. (2011)**: Appraising the current role of chemotherapy for the treatment of sarcoma. *Semin Oncol*, **38(3)**, S. 19-S29.
 - 16) **Dohle, G. R. (2010)**: Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol*, **17(4)**, 327-331.
 - 17) **Dooley, M. A., Nair, R. (2008)**: Therapy Insight: preserving fertility in cyclophosphamide-treated patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*, **4(5)**, 250-257.
 - 18) **Ducimetière, F., Lurkin, A., Ranchère-Vince, D., Decouvelaere, A. V., Péoc'h, M., Istier, L., Chalabreysse, P., Muller, C., Alberti, L., Bringuier, P. P., Scoazec, J. Y., Schott, A. M., Bergeron, C., Cellier, D., Blay, J. Y., Ray-Coquard, I. (2011)**: Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One*, **6(8)**, 1051-1056.
 - 19) **Eichhorst, B.F., Busch, R., Hopfinger, G., Pasold, R., Hensel, M., Steinbrecher, C., Siehl, S., Jäger, U., Bergmann, M., Stilgenbauer, S., Schweighofer, C., Wendtner, C.M., Döhner, H., Brittinger, G., Emmerich, B., Hallek, M. (2006)**: Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, **107(3)**, 885-891.
 - 20) **Embryonenschutzgesetz: § 4 Eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstliche Befruchtung nach dem Tode: Absatz 1, Satz 3**: Mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer wissentlich eine Eizelle mit dem Samen eines Mannes nach dessen Tode künstlich befruchtet.
 - 21) **Engert, A. (o. J.)**: "German Hodgkin Study Group – Das Hodgkin Lymphom – Epidemiologie". URL: <http://www.ghsg.org/epidemiologie> [Stand 19.04.2012].
 - 22) **Engert, A., Reiser, M. (2004)**: Non-Hodgkin-Lymphome. Nodale Non-Hodgkin-Lymphome. In: Berdel, W. E., Böhm, M., Classen, M, Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.): Innere Medizin. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, 763-765.
 - 23) **Fesler, M. J., Becker-Koepke, S., Di Bisceglie, A. M., Petruska, P. J. (2010)**: Procarbazine-induced hepatotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, **30(5)**, 540.
 - 24) **Gökbuget, N. (2011)**: Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. *Dtsch Med Wochenschr*, **136**, 2466-2469.
 - 25) **Gökbuget, N., Hoelzer, D. (2009)**: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*, **46(1)**, 64-75.
 - 26) **Harel, S., Fermé, C., Poirot, C. (2011)**: Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, **96(11)**, 1692-1699.
 - 27) **Hehlmann, R., Hochhaus, A. (2010)**: Chronische myeloische Leukämie. In: Hiddemann, W., Bartram, C. R. (Hrsg.): Die Onkologie. Teil 2. 2. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg, 1703-1721.

- 28) **Herold, G. (2009):** Hodgkin-Lymphome. In: Innere Medizin. Köln, 62-65.
- 29) **Herold, G. (2009)?:** Leukämien. In: Innere Medizin, Köln, 82-85.
- 30) **Holoch, P., Wald, M. (2011):** Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril*, **96(2)**, 286-290.
- 31) **Huyghe, E., Matsuda, T., Daudin, M., Chevreau, C., Bachaud, J. M., Plante, P., Bujan, L., Thonneau, P. (2005):** Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer*, **100(4)**, 732-737.
- 32) **Huyghe, E., Matsuda, T., Thonneau, P. (2003):** Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*, **170(1)**, 5-11.
- 33) **Jahnukainen, K., Ehmcke, J., Hou, M., Schlatt, S. (2011):** Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **25(2)**, 287-302.
- 34) **Josting, A., Rueffer, U., Franklin, J., Sieber, M., Diehl, V., Engert, A. (2000):** Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, **96(4)**, 1280-1286.
- 35) **Kliesch, S., Thomaidis, T., Schütte, B., Pühse, G., Kater, B., Roth, S., Bergmann, M. (2003):** Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS*, **111(1)**, 70-74.
- 36) **Kliesch, S., Kamischke A., Cooper, T. G., Nieschlag, E. (2009):** Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag, E., Behre, H. M., Nieschlag, S. (Hrsg.): Andrologie. 3. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg, 517.
- 37) **Knuth, U. A., Schulze, W. (2001):** Leitsymptom Azoospermie. Diagnostik und Therapie im Zeitalter der assistierten Reproduktion. *Reproduktionsmedizin*, **17(2)**, 116-125.
- 38) **Kopp, H. G., Patel, S., Brücher, B., Hartmann, J.T. (2008):** Potential combination chemotherapy approaches for advanced adult-type soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Dermatol*, **9(4)**, 207-217.
- 39) **Krege, S., Albers, P., Schmidberger, H. (2005):** Behandlung von nicht und mäßig metastasierten Hodentumoren. *Dtsch Arztebl*, **102(46)**, 3191-3194.
- 40) **Krege, S., Beyer, J., Souchon, R., Albers, P., Albrecht, W., Algaba, F., Bamberg, M., Bodrogi, I., Bokemeyer, C., Cavallin-Stähl, E., Classen, J., Clemm, C., Cohn-Cedermark, G., Culine, S., Daugaard, G., De Mulder, P. H., De Santis, M., de Wit, M., de Wit, R., Derigs, H. G., Dieckmann, K. P., Dieing, A., Droz, J. P., Fenner, M., Fizazi, K., Flechon, A., Fosså, S. D., del Muro, X. G., Gauler, T., Geczi, L., Gerl, A., Germa-Lluch, J. R., Gillissen, S., Hartmann, J. T., Hartmann, M., Heidenreich, A., Hoeltl, W., Horwich, A., Huddart, R., Jewett, M., Joffe, J., Jones, W. G., Kisbenedek, L., Klepp, O., Kliesch, S., Koehrmann, K. U., Kollmannsberger, C., Kuczyk, M., Laguna, P., Galvis, O. L., Loy, V., Mason, M. D., Mead, G. M., Mueller, R., Nichols, C., Nicolai, N., Oliver, T., Ondrus, D., Oosterhof, G. O., Paz-Ares, L., Pizzocaro, G., Pont, J., Pottek, T., Powles, T., Rick, O., Rosti, G., Salvioni, R., Scheiderbauer, J., Schmelz, H. U., Schmidberger, H., Schmoll J., Schrader, M.,**

- Sedlmayer, F., Skakkebaek, N. E., Sohaib, A., Tjulandin, S., Warde, P., Weinknecht, S., Weissbach, L., Wittekind, C., Winter, E., Wood, L., von der Maase, H. (2008): European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I + II. *Eur Urol*, **53(3)**, 478-513.
- 41) Ladenstein, R., Pötschger, U., Le Deley, M. C., Whelan, J., Paulussen, M., Oberlin, O., van den Berg, H., Dirksen, U., Hjorth, L., Michon, J., Lewis, I., Craft, A., Jürgens, H. (2010): Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the EuroEWING 99 trial. *J Clin Oncol*, **28(20)**, 3284-3291.
- 42) Langford, C. A. (2011): Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol*, **164(1)**, 31-34.
- 43) Longhi, A., Macchiagodena, M., Vitali, G., Bacci, G. (2003): Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, **25(4)**, 292-296.
- 44) Mauz-Körholz, C., Hasenclever, D., Dörffel, W., Ruschke, K., Pelz, T., Voigt, A., Stiefel, M., Winkler, M., Vilser, C., Dieckmann, K., Karlén, J., Bergsträsser, E., Fosså, A., Mann, G., Hummel, M., Klapper, W., Stein, H., Vordermark, D., Kluge, R., Körholz, D. (2010): Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*, **28(23)**, 3680-3686.
- 45) Mazanet R., Antman K. H. (1991): Sarcomas of soft tissue and bone. *Cancer*, **68(3)**, 463-473.
- 46) Metcalf, D. (2010): The colony-stimulating factors and cancer. *Nat Rev Cancer*, **10(6)**, 425-434.
- 47) Mikuz, G. (2004): Männliche Geschlechtsorgane. Hodentumoren. In: Böcker, W., Denk H., Heitz, Ph. U. (Hrsg.): Pathologie. 3. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, 884.
- 48) Pagano, L., Klain, M., Pulcrano, M., Angellotti, G., Pasano, F., Salvatore, M., Lombardi, G., Biondi, B. (2004): Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol*, **29(4)**, 161-174.
- 49) Palmieri, G., Lotrecchiano, G., Ricci, G., Spiezia, R., Lombardi, G., Bianco, A. R., Torino, G. (1996): Gonadal function after multimodality treatment in men with testicular germ cell cancer. *Eur J Endocrinol*, **134(4)**, 431-436.
- 50) Pectasides, D., Pectasides, E., Papaxoinis, G., Skondra, M., Gerostathou, M., Karageorgopoulou, S., Kamposioras, C., Tountas, N., Koumariou, A., Psyri, A., Macheras, A., Economopoulos, T. (2009): Testicular function in poor-risk nonseminomatous germ cell tumors treated with methotrexate, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin combination chemotherapy. *J Androl*, **30(3)**, 280-286.
- 51) Petersen, P. M., Giwercman, A., Skakkebaek, N. E., Rørth, M. (1998): Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol*, **25(2)**, 224-233.

- 52) **Pileri, S. A., Agostinelli, C., Sabattini, E., Bacci, F., Sagramoso, C. Pileri, A. Jr., Falini, B., Piccaluga, P. P. (2011):** Lymphoma classification: the quiet after the storm. *Semin Diagn Pathol*, **28(2)**, 113-123.
- 53) **Pui, C.H., Relling, M.V., Downing, J.R. (2004):** Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, **350(15)**, 1535-1548.
- 54) **Reiser, M., Staib, P. (2004):** Chronisch lymphatische Leukämie. In: Berdel, W. E., Böhm, M., Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., Schmiegel, W. (Hrsg.): Innere Medizin. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, 771-772.
- 55) **Ricciari, V., Valesini, G. (2004):** Treatment of Wegener's granulomatosis. *Reumatismo*, **56(2)**, 69-76.
- 56) **Schellong, G., Pötter, R., Brämwig, J., Wagner, W., Protz, F. J., Dörffel, W., Körholz, D., Mann, G., Rath, B., Reiter, A., Weissbach, G., Riepenhausen, M., Thiemann, M., Schwarze, E. W. (1999):** High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol*, **17(12)**, 3736-3744.
- 57) **Schmelz, H. U., Albers, P. (2006):** Hodentumoren. In: Schmelz, H. U., Sparwasser, C., Weidner, W. (Hrsg.): Facharztwissen Urologie. Differenzierte Diagnostik und Therapie. Korr. Nachdruck. Springer Verlag, Berlin, 258.
- 58) **Skubitz, K. M., D'Adamo, D. R. (2007):** Sarcoma. *Mayo Clin Proc*, **82(11)**, 1409-1432.
- 59) **Stein, H. (2000):** The new WHO classification of malignant lymphoma. After "REAL" a further step on the road to a worldwide consensus. *Pathologe*, **21(2)**, 101-105.
- 60) **Tallman, M. S., Gilliland, D. G., Rowe, J. M. (2005):** Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*, **106(4)**, 1154-1163.
- 61) **Talpaz, M., Shah, N. P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., Cortes, J., O'Brien, S., Nicaise, C., Bleickardt, E., Blackwood-Chirchir, M. A., Iyer, V., Chen, T. T., Huang, F., Decillis, A. P., Sawyers, C. L. (2006):** Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*, **354(24)**, 2531-2541.
- 62) **Tiemann, M., Trümper, L. (2001):** Pathologie, Biologie und Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome. *Der Onkologe*, **7(9)**, 940-959.
- 63) **Trottmann, M., Becker, A. J., Stadler, T., Straub, J., Soljanik, I., Schlenker, B., Stief, C. G. (2007):** Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol*, **52(2)**, 355-367.
- 64) **Wallace, W. H., Anderson, R. A., Irvine, D. S. (2005):** Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*, **6(4)**, 209-18.

- 65) **Wang, Y. C., Yin, C. Y., Feng, L., Wang, C. M., Ma, L. N., Wei, Y. W., Sheng, G. Y. (2012):** Efficacy of immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, **14(1)**, 33-37.
- 66) **Weissinger, F., Kreipe, H. H., Wilhelm, M. (1997):** Non-Hodgkin-Lymphome. *Der Internist*, **38(11)**, 1131-1142.
- 67) **World Health Organization (1999):** WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interactions. 4th edn., Cambridge University Press, Cambridge.
- 68) **World Health Organization (2010):** WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interactions. 5th edn., Cambridge University Press, Cambridge.

Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Sabine Kliesch danke ich für das Überlassen des Themas, sowie ihre kompetente Beratung bei fachlichen Fragen, ihre konstruktiven Ratschläge und die ergiebigen Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Zitzmann für die gute Betreuung, die Hilfsbereitschaft sowohl bei statistischen als auch bei fachlichen Fragen und die guten Ratschläge zur Interpretation des Themas.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Stefan Schlatt als Direktor des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Eberhard Nieschlag für die Bereitstellung der klinischen Daten aus seiner langjährigen Tätigkeit als Direktor des Instituts für Reproduktionsmedizin.

Herrn Dr. med. Frank Tüttelmann für die Neueinrichtung der Rubrik „Kryokonservierung“ in Androbase[®], die speziell für diese Arbeit sehr hilfreich war, und für die Beantwortung aller Fragen zu dieser Datenbank.

Allen medizinisch-technischen Assistenten des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie, insbesondere Herrn Joachim Esselmann, Frau Raphaele Kürten, Frau Jolanta Körber und Frau Daniela Hanke, für die theoretische und vor allem auch praktische Erklärung zur Erstellung eines SpermioGRAMMS, sowie zur Durchführung der Kryokonservierung von Spermien.

Curriculum vitae

Ines Sander

