

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie –

-Direktor: Univ.-Professor Dr. med. N. Willich-

Ovarialinsuffizienz bei Radiotherapie im Beckenbereich

an der

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie – des
Universitätsklinikums Münster

in den Jahren

1970 bis 1998

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Hamelmann, Victoria

aus

Menden

2005

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Schuck
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Brämswig

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie –
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich-
Referent: PD Dr. med. A. Schuck
Koreferent: Prof. Dr. med. J. Brämswig

Zusammenfassung

Ovarialinsuffizienz bei Radiotherapie im Beckenbereich

Hamelmann, Victoria

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden von 55 Patientinnen, die zwischen dem 1.1.1970 und dem 31.12.1998 im Bereich des Beckens strahlentherapeutisch behandelt wurden, die Auswirkungen der Radiotherapie auf die Ovarialfunktion untersucht. Die Altersspanne der 55 Patientinnen reichte von 1 bis 30 Jahren, das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Radiotherapie 14,3 Jahre.

Die Patientinnen wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Der Gruppe 1 wurden die Patientinnen zugeordnet, deren Ovarien entweder beidseits sicher im Bestrahlungsfeld lagen oder die eine einseitige Ovariectomie erhielten und das kontralaterale Ovar sicher im Bestrahlungsfeld lag. Die Gruppe 2 umfasst die Patientinnen, bei denen mindestens 1 Ovar fraglich, die Gruppe 3 diejenigen, bei denen mindestens 1 Ovar sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag.

In Gruppe 1 trat eine Ovarialinsuffizienz bei 9 von 16 Patientinnen auf, 1 Patientin hat kein Ovarialversagen, bei 6 Patientinnen ist keine Aussage über die Ovarialfunktion möglich. In Gruppe 2 trat ein Ovarialversagen bei 7 von 14 Patientinnen auf, 1 Patientin hat keine Ovarialinsuffizienz, bei 6 Patientinnen ist keine Aussage über die Ovarialfunktion möglich. In Gruppe 3 trat bei 9 von 24 Patientinnen eine Ovarialinsuffizienz auf, 10 Patientinnen haben kein Ovarialversagen, bei 5 Patientinnen kann keine Aussage über die Ovarialfunktion getroffen werden.

Patientinnen, deren Ovarien sicher im Bestrahlungsfeld liegen, haben ein hohes Risiko, nach der Radiotherapie unter einer Ovarialinsuffizienz zu leiden. Patientinnen, bei denen mindestens 1 Ovar sicher nicht im Bestrahlungsfeld liegt, haben ein geringeres Risiko, ein Ovarialversagen zu entwickeln. Eine Schädigung der Ovarialfunktion kann dennoch nicht völlig ausgeschlossen werden. Diese ist möglicherweise chemotherapieinduziert.

Ebenfalls kann ein Ovarialversagen trotz Ovaropexie auftreten.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2005

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| I. Einleitung | 1 |
| I.1 Schädigung der Ovarialfunktion infolge einer Radiotherapie im Beckenbereich | 1 |
| I.2 Gonadale Funktionsstörungen bei Mädchen und Frauen nach einer Chemotherapie | 3 |
| I.3 Hypothalamisch-hypophysär-ovarieller Regelkreis | 6 |
| I.4 Hypergonadotroper Hypogonadismus | 7 |
| I.5 Ovaropexie | 8 |
| I.6 Klinik der Ovarialinsuffizienz | 10 |
| I.7 Hormonsubstitution | 12 |
| I.8 Tumoren mit häufiger Indikation zur Radiotherapie im Beckenbereich | 14 |
| I.8.1 Morbus Hodgkin | 14 |
| I.8.2 Ewing-Tumor | 15 |
| I.8.3 Nephroblastom | 18 |
| II. Fragestellung | 20 |
| III. Material und Methode | 21 |
| IV. Patientenkollektiv | 23 |
| V. Ergebnisse | 28 |
| V.1 Einführung | 28 |
| V.2 Ergebnisse der Gruppe 1 | 30 |
| V.3 Ergebnisse der Gruppe 2 | 34 |
| V.4 Ergebnisse der Gruppe 3 | 37 |
| V.5 Ovarialinsuffizienz in Abhängigkeit von Gruppe 1, 2 und 3 | 40 |
| V.6 Ovarialinsuffizienz in Abhängigkeit von einer Ovaropexie | 42 |
| VI. Diskussion | 45 |
| VI.1 Einführung | 45 |
| VI.2 Gruppe 1 | 47 |
| VI.3 Gruppe 2 | 49 |
| VI.4 Gruppe 3 | 50 |
| VI.5 Hormonsubstitution | 51 |
| VI.6 Ovaropexie | 52 |
| VI.7 Chemotherapie | 58 |
| VII. Literaturverzeichnis | 64 |
| VIII. Danksagung | 71 |
| IX. Lebenslauf | 72 |

I. Einleitung

I.1 Schädigung der Ovarialfunktion infolge einer Radiotherapie im Beckenbereich

Eine Radiotherapie, welche die Ovarien einbezieht, kann eine vorübergehende oder dauerhafte Schädigung der Ovarialfunktion nach sich ziehen. Das Ovar ist für die Produktion von Oozyten und die Sekretion von Steroidhormonen verantwortlich [33].

Die Anzahl der Oogonien hat mit 6 Millionen 5 Monate nach der Konzeption ihren Höhepunkt erreicht. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Zahl der Oozyten aufgrund der erfolgten Follikelatresie auf 2 Millionen pro Ovar gesunken. Ab der Geburt nimmt die Anzahl der Eizellen kontinuierlich ab. Zu Beginn der Pubertät sind durch weitere Rückbildung noch 100.000 Oozyten vorhanden [39, 72]. Die Ovarialfollikel verschwinden gänzlich zum Zeitpunkt der Menopause.

Eine Bestrahlung der Ovarien bewirkt den Verlust von Oozyten mit resultierender Atresie der Ovarien, eine Verringerung der Follikelanzahl sowie eine Schädigung der Follikelreifung. Des Weiteren hyalinisiert die Tunica albuginea und es kommt zur Fibrose der Ovarialrinde, welche die Follikel enthält [24]. Mit der Atresie der Ovarien sistiert die Menstruation und Östrogenproduktion [33].

Das Vorhandensein von Eizellen und die Follikelreifung sind Voraussetzung für die Produktion der weiblichen Geschlechtshormone [29]. Patientinnen, die eine Schädigung der Ovarien erleiden, können daher eine Störung in der Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale, Unregelmäßigkeiten der Menstruation, Amenorrhoe und menopausale Symptome wie Hitzewallungen, Libidominderung und Osteoporose aufweisen [10, 11, 12, 69].

Die Strahlendosis, die zum Funktionsausfall der Ovarien führt, hängt vom Entwicklungsstadium der Patientinnen ab [33]. Die Ovarialdosis, die zur vollständigen Ovarausschaltung führt, ist bei Mädchen und jungen Frauen höher als bei älteren Patientinnen, die physiologischerweise eine niedrigere Oozytenausgangszahl haben

[68]. Da Mädchen, die vor der Pubertät radiotherapiert werden, einen größeren Oozytenpool als ältere Frauen haben, ist ihre Ovarialfunktion resistenter gegenüber einer Radiotherapie [33].

Wallace und Mitarbeiter beobachteten ovarielle Funktionsstörungen bei 18 von 19 Patientinnen, die in der Kindheit eine abdominelle Bestrahlung von 30 Gy erhalten hatten. Bei allen Mädchen befanden sich die Ovarien im Bestrahlungsfeld. Wallace veranschlagte die LD 50 (Dosis, bei der 50 % der Oozyten zerstört werden) mit 600 cGy [75].

Shalet et al. untersuchten 18 Mädchen, die wegen nichtgonadaler Tumore über 25-44 Tage eine Gesamtdosis von 20-30 Gy erhielten. Bei jeder der 16 Patientinnen, die eine Bestrahlung des Gesamtabdomens bekamen, wurde ein Ovarialversagen nachgewiesen. 12 Patientinnen, die älter als 13 Jahre alt waren, litten unter Amenorrhoe. Bei jeder Patientin war FSH erhöht und Östradiol erniedrigt. LH hatte bei 15 Patientinnen erhöhte Werte. Der LH-Serumspiegel war bei älteren Mädchen höher als bei Mädchen unter 11 Jahren [69].

Stillman et al. untersuchten Mädchen, die jünger als 17 Jahre alt waren und mit 12-15 Gy bestrahlt wurden. Bei 17 von 25 Patientinnen, deren Ovarien die volle Bestrahlungsdosis erhielten, trat Ovarialversagen auf. 5 von 35 Patientinnen mit einer Ovarialdosis von 0,9 bis 10 Gy erlitten einen ovariellen Funktionsausfall. Keine von 34 Patientinnen mit einer Ovarialdosis von 0,5 bis 1,5 Gy und einem Ovar außerhalb des Bestrahlungsfeldes hatte ovarielle Funktionsstörungen [70].

Bieler und Schnabel führten Östradiol-, FSH- und LH-Bestimmungen im Rahmen gynäkologischer fraktionierter Bestrahlungen des kleinen Beckens durch. Bei 7 Patientinnen wiesen sie einen Östradiolabfall im Serum nach Applikation von 5,6 bis 12 Gy, einen FSH-Anstieg bei Dosen zwischen 5,6 und 24 Gy sowie einen LH-Anstieg nach Verabreichung von Dosen zwischen 11,3 und 26 Gy nach [3].

Bei Hormonbestimmungen während und nach einer HDR-Co-60-Afterloadingbestrahlung, bei der die Ovarien ca. 4 mal 2,2 Gy in 15 Tagen erhielten,

stellten Grönroos et al. fest, dass bei 7 operierten Patientinnen 4 Wochen später sämtliche FSH- und LH-Werte im postmenopausalen Bereich lagen [31].

Naujokat et al. stellten fest, dass nach einer Ovarialdosis von 10 Gy der Östradiolspiegel nach zwei bis drei Wochen in den postmenopausalen Bereich übergeht, der FSH- und LH-Spiegel nach drei bis vier Wochen [55].

I.2 Gonadale Funktionsstörungen bei Mädchen und Frauen nach einer Chemotherapie

Chemotherapieinduzierte ovarielle Funktionsstörungen hängen vom Alter der Patientin, der Dosis der Chemotherapie, vom Chemotherapeutikum und einer möglichen kombinierten Radiotherapie ab.

Cyclophosphamid, Stickstofflost-Derivate, Vinblastin und Busulfan können eine ovarielle Funktionsstörung bewirken [29, 36, 49].

Die altersabhängig ansteigende Empfindlichkeit der Ovarien gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika lässt sich durch die physiologische Abnahme der Primordialfollikel im Verlauf des fertilen Lebensabschnitts erklären. Die Ovarialfunktion präpubertaler Mädchen ist zum Beispiel resistenter gegenüber hohen Dosen Cyclophosphamid als die Erwachsener [43].

Chapman et al. untersuchten 41 mit MVPP (Nitrogenmustard, Vinblastin, Procarbazin, Prednison) behandelte Frauen, von denen nur 17 % eine normale Ovarialfunktion hatten. 34 % der Patientinnen wiesen partielle ovarielle Funktionsstörungen auf, 41 % litten unter einem vollständigen Ovarialversagen. Chapman et al. stellten bei 84 % der Frauen, die älter als 30 Jahre alt waren, zur Zeit der Therapie ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen fest – im Vergleich zu 31 % der Frauen, die jünger als 30 Jahre alt waren. Die Ergebnisse wurden durch Anamnese, Basaltemperaturkurven und Messung von FSH und LH gesichert [11].

Horning et al. prüften die Reproduktionsfähigkeit von 103 Frauen im Alter zwischen 13 und 40 Jahren, die sich aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms einer totalen lymphatischen Bestrahlung (TLI) alleine, einer kombinierten Chemotherapie oder einer TLI mit Chemotherapie unterzogen. In der Studie wurden retrospektiv der Menstruationsstatus und Schwangerschaften erfasst. 34 Patientinnen erhielten eine Chemotherapie ohne Beckenbestrahlung. 30 Frauen wurden mit dem MOP(P) (Mechlorethamin, Oncovin (Vincristin), Procarbazin, Prednison)-Schema, 4 mit dem PAVe (Procarbazin, L-Phenylalaninmustard, Vinblastin)-Schema chemotherapiert. 29 der 34 Patientinnen, die ausschließlich mit einer Chemotherapie behandelt wurden, wiesen im Anschluss Menstruationen auf. 5 Patientinnen litten unter Amenorrhoe. 19 Frauen (56 %) hatten regelmäßige, 10 (29 %) unregelmäßige Menstruationen. Von den Patientinnen, die zusätzlich zur Chemotherapie eine Bestrahlung des Beckens erhielten, hatten 52 % Amenorrhoe und 28 % menstruelle Unregelmäßigkeiten. Menopausale Symptome traten bei 6 der 19 Frauen auf, die ausschließlich radiotherapiert wurden, bei 7 von 34 Frauen nach der Chemotherapie, bei 34 der 50 Frauen, die mit der Radio- und Chemotherapie behandelt wurden.

Abbildung 1 demonstriert die Wahrscheinlichkeit regelmäßiger Menstruationen in Abhängigkeit von der Art der Bestrahlung.

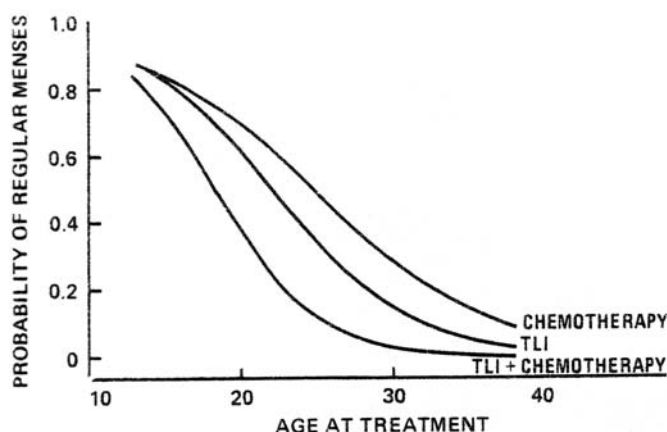


Abbildung I.1: Wahrscheinlichkeit regelmäßiger Menstruationen nach Chemotherapie, Totaler Lymphatischer Bestrahlung (TLI) oder Totaler Lymphatischer Bestrahlung mit Chemotherapie in Abhängigkeit vom Behandlungsalter [36]

Unter den Frauen, die ausschließlich chemotherapiert wurden, traten zehn Schwangerschaften unter acht Frauen auf. Aus den zehn Schwangerschaften resultierten sechs normale Geburten, eine Frühgeburt und drei indizierte Aborte. Unter den Frauen, die sich einer kombinierten Radio- und Chemotherapie unterzogen, traten sieben Schwangerschaften bei fünf Frauen auf. Daraus ergaben sich sechs normale Geburten, eine Frühgeburt und ein Kind mit einem niedrigen Geburtsgewicht. Die zwei Frühgeburten und das Kind mit dem niedrigen Geburtsgewicht entwickelten sich normal.

Abbildung 2 zeigt die Beziehung zwischen Menstruationsstatus, menopausalen Symptomen, Behandlungsalter und der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft [36].

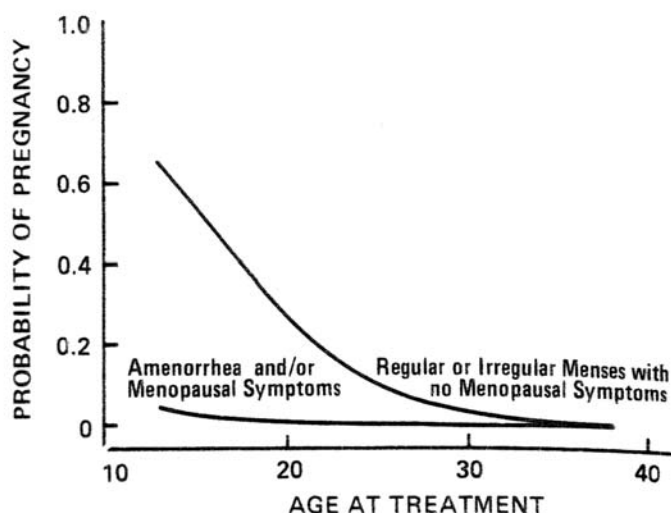


Abbildung I.2: Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach Behandlung mit Totaler Lymphatischer Bestrahlung, Chemotherapie (TLI) oder Totaler Lymphatischer Bestrahlung mit Chemotherapie in Abhängigkeit von Menstruationsstatus, menopausalen Symptomen und Behandlungsalter [36]

Donaldson und Kaplan berichteten über 25 Mädchen, die aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms kombiniert chemo- und radiotherapiert wurden. 22 der 25 Patientinnen behielten regelmäßige Menstruationen [21].

Green stellte fest, dass die Fertilität jüngerer Frauen nach einer Chemotherapie mit dem MOPP-Schema nicht beeinträchtigt ist, unabhängig von der Anzahl der Zyklen. Einige

Chemotherapiekombinationen wie MVPP haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, ein Ovarialversagen zu verursachen [29].

I.3 Hypothalamisch–hypophysär–ovarieller Regelkreis

Der Regelkreis des weiblichen Hormonsystems umfasst Hypothalamus, Hypophyse und Ovar. Das in den Neuronen seines mediobasalen Anteils gebildete Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) setzt der Hypothalamus pulsatil frei. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Pulsen beträgt etwa 70-90 Minuten. Das GnRH gelangt über das hypophysäre Pfortadergefäßsystem zum Hypophysenvorderlappen, der Adenohypophyse. Dort stimuliert es die Synthese und Sekretion der Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon). FSH ist ein Proteohormon (207 Aminosäuren), das sowohl das Wachstum der Sekundär- und Tertiärfollikel bewirkt als auch zusammen mit LH die ovarielle Östrogensynthese fördert. LH ist ein Proteohormon (205 Aminosäuren), das die Östrogensynthese unterstützt und gemeinsam mit FSH die Eizellreifung vom Primärfollikel bis zum Tertiärfollikel steuert. Darüber hinaus löst LH die Ovulation aus und fördert in der Corpus luteum-Phase vor allem die Progesteronbildung.

Neben FSH und LH produziert der Hypophysenvorderlappen das Proteohormon Prolaktin (198 Aminosäuren), das die Lactogenese, Galaktopoese und Mammogenese bewirkt. Der im Hypothalamus gebildete Prolactin Inhibiting Factor (PIF) hemmt die Prolaktinsekretion. PIF erreicht die laktotropen Zellen der Adenohypophyse über das Pfortadersystem und ist wahrscheinlich mit Dopamin identisch. Erhöhte Prolaktinkonzentrationen führen zu einer Anreicherung von Dopamin im Hypothalamus. Prolaktin reguliert auf diese Weise indirekt seine eigene Sekretion. Die Prolaktinsekretion ist pulsatil und zirkadian. Nachts ist die Ausschüttung von Prolaktin auf das 2-3fache erhöht.

In der Pubertät beginnt die zyklische Hormonbildung. Der Tertiärfollikel hat eine innere Granulosa- und eine äußere Thekazellschicht. Thekazellen bilden vor allem Androgene,

die durch Aromatisierung in den Granulosazellen zu Östrogenen umgewandelt werden. LH fördert die Androgensynthese in der Theca interna, FSH steigert die Aromataseaktivität. Nach der Ovulation entsteht aus den verbliebenen Restbestandteilen des Follikels durch Einblutung zunächst ein Corpus rubrum, das sich unter dem Einfluss von LH zum Corpus luteum entwickelt. Das Corpus luteum sezerniert überwiegend Progesteron. Das von den Granulosazellen des Ovars gebildete Inhibin hemmt FSH selektiv.

Östrogene bewirken die Reifung weiblicher Geschlechtsorgane und die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale. 17 Beta-Östradiol ist der aktivste Metabolit im geschlechtsreifen Alter, weitere Metabolite sind Östron und Östradiol. Der Östrogenspiegel erreicht kurz vor der Ovulation einen Wert von ca. 200 pg/ml (734 pmol/l) und führt durch eine positive Feedbackreaktion zu einem sprunghaften LH-Anstieg, der zusammen mit dem bereits ansteigenden Progesteron die Ovulation auslöst.

Der hypothalamisch-hypophysär-ovarielle Regelkreis unterliegt sowohl positiven als auch negativen Rückkopplungen. Die Stimulation oder Hemmung einer Hormonsekretion wird über die Blutspiegel der einzelnen Hormone initiiert im Sinne einer Rückmeldung an Hypophyse und Hypothalamus.

I.4 Hypergonadotroper Hypogonadismus

Von einer primären Amenorrhoe spricht man, wenn nach Vollendung des 15. Lebensjahres die Menarche noch nicht eingetreten ist. Eine sekundäre Amenorrhoe liegt vor, wenn die Periodenblutung über 3 Monate ausgeblieben ist und keine Gravidität besteht.

Fehlbildungen, Erkrankungen oder Funktionsstörungen der Ovarien können Ursache einer Amenorrhoe sein. Sie kann auf jeder Ebene des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Regelkreises sowie im Uterus, in der Vagina oder anderen endokrinen

Organen liegen. Die Ovarialinsuffizienz ist eingeteilt in normo-, hypo-, hypergonadotrop, hyperprolaktinämisch und hyperandrogenämisch.

Ursächlich für eine ovarielle Amenorrhoe können fehlende, rudimentär angelegte, hypoplastische Ovarien oder eine erworbene ovarielle Funktionsstörung sein. Aufgrund einer verminderten ovariellen Östrogenproduktion infolge der ovariellen Störung wird die Gonadotropinfreisetzung nicht mehr ausreichend gehemmt (negative Feedbackreaktion). Der Gonadotropinspiegel steigt auf postmenopausale Werte. Die FSH-Werte sind auf das 10-40fache, die LH-Werte auf das 5-10fache im Vergleich zur FSH- und LH-Sekretion bei regelrechter Ovarialfunktion erhöht. In diesem Fall spricht man von einer hypergonadotropen Amenorrhoe.

Eine hohe FSH-Konzentration neben einem niedrigen Östradiolspiegel ist pathognomonisch für den ovariellen Funktionsausfall [55].

I.5 Ovaropexie

Um die Ovarien vor einer Bestrahlung zu schützen, ist es möglich, eine Ovarialverlagerung entweder per Laparotomie oder Laparoskopie durchzuführen. Die Ovarialverlagerung kann als Teil des chirurgischen Staging oder auch separat durchgeführt werden [26, 38, 42, 48]. Die operative Verlagerung der Ovarien erfolgt medial hinter den Uterus oder lateral außerhalb des Bestrahlungsfeldes [1, 15, 16, 18, 26, 35, 37, 38, 42, 45, 48, 52, 59, 64, 73, 74, 79, 81]. Zur Lokalisationskontrolle während der Therapie sollte eine Ovarialmarkierung mit röntgenologisch sichtbaren Metallclips vorgenommen werden.

Die Ovarialverlagerung per Laparotomie geht mit einem Erhalt der Ovarialfunktion bei 83 % der Patientinnen einher, die eine Beckenbestrahlung erhielten [38]. Die Verlagerung der Ovarien mittels Laparotomie erfordert einen großen Abdominalschnitt, einen langen Krankenhausaufenthalt und ein erhöhtes Risiko für Adhäsionen und intestinale Obstruktionen.

Gabriel et al. stellten fest, dass es effektiver ist, eine laterale Ovarialverlagerung vorzunehmen als die Ovarien hinter den Uterus zu verlagern und mit einem Bleiblock zu schützen [26]. Außerdem könnte der Bleiblock betroffene Lymphknoten schützen. Ein anderes Verfahren ist die Exteriorisation der Ovarien unter die Haut durch eine Öffnung in der Flanke. Diese Methode ist aber nicht sehr gebräuchlich und mit Ovarialzysten assoziiert [42].

1998 beschrieben Tulandi und Al-Took eine laparoskopische Ovarialverlagerung, der sich eine 34-jährige Frau mit einem Rektumkarzinom unterzog. Die Ovarien wurden nach lateral anterior in Höhe der Spinae iliacae anteriores superiores verlagert ohne den Eileiter zu durchtrennen. Um die Mobilisation der Ovarien zu erleichtern, wurden die Ligamenta ovarii propria durchtrennt. Obwohl die Patientin eine hohe Dosis Beckenbestrahlung erhielt, wurde der Menstruationszyklus nie unterbrochen. Die Patientin wurde zwei Jahre nach der Operation schwanger und entband ein gesundes Kind [74]. Im Juli 2001 wurde ein ähnliches Verfahren bei einer 28-jährigen Frau mit einem rektalen Adenokarzinom durchgeführt. Im Rahmen der Beckenbestrahlung wurde der Tumor und die umgebenden Lymphknoten mit einer Gesamtdosis von 45 Gy bestrahlt, der Tumor selbst mit einer Gesamtdosis von 60 Gy. Der Menstruationszyklus wurde nie unterbrochen, die Menstruationen blieben regelmäßig.

Bisharah et al. stellten fest, dass eine laparoskopische Ovarialverlagerung bei Frauen unter 40 Jahren mit dem Erhalt der Ovarialfunktion in 39 von 44 Fällen einherging. Die Ovarien sollten oberhalb des Beckenrandes verlagert werden, um eine Beeinträchtigung der Ovarialfunktion zu verhindern. Außerdem sollten die Ovarien sicher mit dem Peritoneum vernäht werden, damit sie nicht wieder zurück in die Beckenhöhle gelangen [4].

Eine mediale und laterale Verlagerung der Ovarien resultiert in Ovarialdosen von 8 %-10 % beziehungsweise 4 %-5 % der Beckenbestrahlung [32, 46, 71].

I.6 Klinik der Ovarialinsuffizienz

Die Pubertät bezeichnet die Lebensphase, die von der Kindheit zur Geschlechtsreife überleitet. In dieser Phase erlangt der Hypothalamus die Fähigkeit, Gonadotropin-Releasing-Hormon in ausreichender Menge zu synthetisieren und in einem pulsatilen Rhythmus (90 Minuten) an das hypophysäre Pfortadersystem abzugeben. Die Ausschüttung von GnRH hat eine pulsatile Ausschüttung der peripheren Gonadotropine zur Folge, insbesondere des LH. Zu Beginn der Pubertät erfolgt diese Sekretionsdynamik im Schlaf. Mit fortschreitender Pubertät erstreckt sich der Gonadotropinrhythmus über den ganzen Tag. Das Ovar nimmt seine endokrinen Funktionen auf. Östradiolspiegel steigen im peripheren Blut entsprechend an. Das Ovargewicht nimmt mit Beginn der Pubertät von 0,5 auf 7,5 g deutlich zu. Die Ovarialreifung lässt sich sonographisch erfassen [27].

Östrogene fördern Zellteilung, Epithel- und Bindegewebsproliferation, unter anderem am Genitale und den Mammae. Östrogene bewirken an der Mamma vor allem das Wachstum von Ductuli, Binde- und Fettgewebe, am Uterus eine Proliferation des Endometriums und an der Vagina eine Verdickung des Epithels mit Proliferation und vermehrter Abschilferung. Gestagene sind für die Sekretion des proliferierten Endometriums, den Erhalt der Schwangerschaft und zusammen mit den Östrogenen für das Wachstum der Lobuli der Brustdrüse zuständig. Östrogene und Gestagene fördern die Durchblutung im Genitalbereich und die Pigmentation der Brustwarzen und des Genitalbereiches. Östrogene steigern außerdem die Produktion und Sekretion von Kalzitinin-Parathormon und Vitamin D₃-Hormon [44].

Folge der Reifung der Gonaden und der Aufnahme der endokrinen Funktionen ist die Entwicklung der sekundären Pubertätsmerkmale. Die somatische Pubertätsentwicklung findet in einer typischen Abfolge statt, wenn auch natürliche Variationen des zeitlichen Ablaufs zu berücksichtigen sind. Der Beginn des Brustwachstums (Thelarche) als erstes äußeres Zeichen macht sich um das 10. Lebensjahr bemerkbar. Die Pubarche (Sprießen der Schambehaarung) als Ausdruck einer zunehmenden Androgenbildung setzt um das 11. Lebensjahr ein. Ein bis zwei Jahre später folgt das Wachstum der Axillarbehaarung.

Der puberale Wachstumsschub setzt beim Mädchen zwischen dem 11. und 12. Lebensjahr ein. Die vorher niedrige Wachstumsgeschwindigkeit von 3,5 cm/Jahr steigt auf einen Maximalwert. Mit dem Wachstumsschub ist unter anderem auch die Breitenentwicklung der Beckenknochen verbunden [27]. Die Menarche (erste Uterusblutung) erfolgt zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr, durchschnittlich mit 12,8 Jahren.

Wenn bis zum 16. Lebensjahr die Menarche noch nicht eingetreten ist und auch andere Pubertätsmerkmale noch nicht erkennbar sind, spricht man von einer Pubertas tarda.

Eine Radio- oder Chemotherapie kann zu einer primären Ovarialinsuffizienz mit vorzeitigem Untergang des Keimparenchyms führen. Die daraus resultierende unzureichende Östrogensekretion beeinträchtigt die beschriebenen östrogenabhängigen Pubertätsentwicklungen. Die äußeren Sexualmerkmale sind unvollständig oder noch gar nicht ausgebildet, die Menarche noch nicht eingetreten. Die wichtigsten diagnostischen Kriterien der Pubertas tarda stellen der Entwicklungszustand der Mammae, der Achsel- und Schambehaarung sowie das Knochenalter dar. Aufgrund des niedrigen Östrogenspiegels haben betroffene Patientinnen ein erheblich erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Osteoporose. Schon aus diesem Grund erscheint eine symptomatische Hormonsubstitution indiziert [60, 61].

Die Ausprägungsstadien weiblicher Körpermerkmale erfolgen nach Tanner.

Stadien der Brustentwicklung nach Tanner

- B 1 keine palpable Drüse
- B 2 Brustknospe, Warzenhof ist vergrößert, Drüse vorgewölbt im Bereich des Warzenhofes
- B 3 Drüse größer als Warzenhof
- B 4 Knospenbrust, Drüse im Warzenhofbereich hebt sich gesondert von der übrigen Drüse ab
- B 5 reife Brust, Zurückweichung der Warzenhofwölbung in die allgemeine Brustkontur

Stadien der Pubesbehaarung nach Tanner

- P 1 keine Behaarung
- P 2 wenige Schamhaare um Labia majora
- P 3 kräftige Behaarung von umschriebener Ausdehnung
- P 4 kräftige Behaarung wie beim Erwachsenen, aber geringere Ausdehnung
- P 5 ausgedehntere kräftige Behaarung, nach oben horizontal begrenzt, seitlich auf die Oberschenkel übergreifend
- P 6 dreieckige, mehr virile Ausweitung gegen den Nabel

Wenn die Ovarialfunktion schon vor dem 40. Lebensjahr erlischt, spricht man vom Klimakterium praecox. Ursache der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz ist meist eine Erschöpfung der ovariellen Follikel. Folge sind klimakterische Beschwerden wie Blutungsstörungen, Hitzewallungen, Schlafstörungen, Schweißausbrüche, vaginale Atrophie und Dyspareunie. Zu den langfristigen Auswirkungen des Östrogenmangelsyndroms zählt vor allem die Osteoporose und die Arteriosklerose.

I.7 Hormonsubstitution

Eine orale Östrogen- und Gestagensubstitution ist bei allen Erkrankungen indiziert, die mit einer primär ovariell bedingten Unterfunktion einhergehen, wie der primären Amenorrhoe, aber auch bei Formen der sekundären Amenorrhoe.

Therapeutische Indikationen in der Kinder- und Jugendgynäkologie für Östrogene und Gestagene sind in Tabelle 1 aufgeführt.

| | |
|--------------------------------------|---------|
| Lokale Anwendung | |
| Vulvovaginitis infantum | E Lokal |
| Anisomastie | |
| Langzeitsubstitution | |
| Gonadendysgenese und Varianten | E + G |
| Ovarialhypoplasie | E + G |
| Frühzeitige Kastration | |
| • Tumoren der Gonaden | |
| • Entzündung | |
| • Stieldrehung | |
| Radiogene und Zytostatikaamenorrhö | |
| Primäre und sekundäre Amenorrhö | E + G |
| Hochdosierte Pharmakotherapie | |
| Idiopathischer Hochwuchs | E + G |
| Genital-, Mammahypoplasie | E + G |
| | Inj. |
| Kontrazeption (Pille) | E + G |
| | G |
| Akne, Seborrhö-Hirsutismus | E + AA |

Tabelle I.1: Indikationen zur Östrogen-Gestagen-Behandlung in der Kinder- und Jugendgynäkologie, E = Östrogene; G = Gestagene; AA = Antiandrogene [44]

Um eine Hyperproliferation des Endometriums, Mastopathie und Knotenbildung zu vermeiden, sollte das Östrogen immer in Sequenz mit einem Gestagen kombiniert werden. Auch bei jungen Mädchen sind nach längerer Applikation von Östrogenen als Monotherapie Korpuskarzinome aufgetreten.

Natürliche Östrogene wie Östradiol, mikronisiertes Östradiolvalerat oder konjugiertes Östrogen in niedriger Dosis, kombiniert mit Gestagenen in Sequenz, die sich vom natürlichen Progesteron ableiten, sind den artefiziellen Östrogenen und Gestagenen vorzuziehen.

Bei der Pubertas tarda wird das Mädchen, sobald es älter als 13 Jahre ist und sonst keine Zeichen einer beginnenden Pubertät zu erkennen sind, mit niedrigen Östrogendosen in Sequenz mit Gestagenen behandelt, beispielsweise Progynova mite® 1 mg täglich in 21 Tabletten und in den letzten 12 Tagen 2 mg Gestafortin (Chlormadinonacetat). Durch diese Substitutionstherapie wird meist ein stabiler Zyklus erreicht, der eine schnelle körperliche und seelische Nachreifung zur Folge hat. Nach wenigen Monaten der

Behandlung kann die Substitutionstherapie im allgemeinen beendet werden. Der Zyklus tritt dann häufig auch spontan auf [44].

Das vorzeitige Klimakterium stellt eine Indikation für eine Östrogen-Gestagen-Substitution dar. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Tachykardien sollten durch eine adäquate Östrogensubstitution behandelt werden. Eine Östrogen-Gestagen-Substitution verhindert außerdem den östrogenmangelbedingten Knochenmasseverlust und wirkt einer Arterioskleroseentwicklung entgegen.

I.8 Tumoren mit häufiger Indikation zur Radiotherapie im Beckenbereich

I.8.1 Morbus Hodgkin

Etwa 10 % der Hodgkin-Erkrankungen werden im Kindesalter diagnostiziert. Vor dem 3. Lebensjahr ist die Erkrankung extrem selten. Symptome und Krankheitsverlauf unterscheiden sich nicht wesentlich vom M. Hodgkin des Erwachsenenalters. 80 % der Patienten haben bei Diagnosestellung zervikale oder supraclaviculäre Lymphome. Eine Mediastinalbeteiligung kommt bei der Hälfte der Patienten vor. Für die Stadieneinteilung und histologische Klassifizierung werden wie im Erwachsenenalter die Empfehlungen von Ann-Arbor berücksichtigt.

Die initiale Ausbreitungsdiagnostik ist wesentlich für die Festlegung der Therapie. Sie umfasst eine native Thoraxaufnahme, eine CT-Bildgebung des Thorax und Abdomens, eine Sonographie der peripheren Lymphknotenstationen und des Abdomens sowie eine Knochenmarkspunktion. Eine PET-Untersuchung hat sich bisher noch nicht als obligat erwiesen. Die früher durchgeführte Laparotomie wird nur noch bei unklaren abdominellen Befunden durchgeführt. Auf die Splenektomie wird vollständig verzichtet.

Ebenso wie im Erwachsenenalter konnte in den frühen Krankheitsstadien eine Heilung mit ausschließlicher extended field Radiotherapie erzielt werden, zum Beispiel durch Bestrahlung mit einem umgekehrten Y-Feld [5, 22]. Aufgrund der induzierten radiogenen Nebenwirkungen wurden jedoch zunehmend und mit Erfolg Therapiekombinationen aus Chemotherapie und niedrig dosierter Strahlentherapie verwendet. In der abgeschlossenen HD 95 Studie wurde erstmals nach kompletter Remission (CR) auf eine nachfolgende Bestrahlung verzichtet. Außer in den Stadien IA, IB und IIA zeigte sich jedoch bei Verzicht auf die Radiotherapie in CR in ersten Auswertungen eine signifikant erhöhte Rezidivrate, so dass in höheren Stadien und bei Extranodalbefall nicht auf die Radiotherapie verzichtet werden kann. Die aktuell verwendeten Bestrahlungsdosen betragen in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors und dem Ansprechen auf Chemotherapie 20-35 Gy, die Fraktionierung beträgt abhängig von der Größe des bestrahlten Feldes 1,5-2 Gy. Auf die extended field Bestrahlung wird verzichtet, es werden nur die initial betroffenen Lymphknotengebiete nachbestrahlt. Bei Bestrahlung von Organen (z. B. Lunge, Herz, Leber, Nieren) müssen die Toleranzgrenzen abhängig vom bestrahlten Volumen berücksichtigt werden.

Die Prognose von Patienten mit M. Hodgkin ist insgesamt exzellent. Etwa 85-95 % der Patienten bleiben rezidivfrei. Aufgrund guter Salvage-Therapien, die allerdings erheblich aggressiver sind als die Primärbehandlung, kann eine 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 95 % erzielt werden [65]. Ein wichtiges Problem stellt das Auftreten von Zweitmalignomen dar. Deren Auftretensrate 15 Jahre nach Abschluss der Primärtherapie beträgt ca. 15 % [34, 80]. Das Risiko solider Zweittumoren steigt danach jedoch weiter. Das erhöhte Leukämierisiko ist vor allem assoziiert mit dem Gebrauch von Alkylantien.

I.8.2 Ewing-Tumor

Ewing-Tumoren bestehen aus klein-blau-runden Tumorzellen, die eine neuronale Differenzierung unterschiedlichen Ausmaßes aufweisen. Unter Ewing-Tumoren werden Ewing-Sarkome, atypische Ewing-Sarkome und periphere neuroektodermale Tumoren

(PNET) zusammengefasst, die alle zu 95 % ein Rearrangement des Chromosom 22 aufweisen, meist in Form einer 11;22 Translokation [19, 20]. Ewing-Tumoren sind im allgemeinen am Knochen lokalisiert und sind die zweithäufigsten Knochentumoren im Kinder- und Jugendalter. Die häufigsten Lokalisationen sind Becken und Femur. Etwa 25 % der Patienten haben initial Metastasen. Das rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren beträgt für nicht metastasierte Patienten etwa 50 %, für Patienten mit Lungenmetastasen 30 % und für Patienten mit anderen Metastasenlokalisationen unter 20 %.

Die Behandlung von Ewing-Tumoren erfolgt in einem multimodalen Therapiekonzept unter Verwendung einer Polychemotherapie und einer Lokalthherapie [2, 23]. Diese erfolgt in Form einer weiten Tumorresektion, einer definitiven Bestrahlung bei inoperablen Läsionen oder einer Resektion mit Nachbestrahlung entweder bei schlechtem histologischen Ansprechen auf die initiale Chemotherapie oder nach intraläsionaler oder marginaler Resektion [23]. Studien, die eine Randomisation der Lokalthherapie des Ewing-Sarkoms vornehmen, sind bislang nicht durchgeführt worden. Insofern ist die Überlegenheit der operativen Lokalbehandlung gegenüber einer definitiven Radiotherapie nicht bewiesen. Vergleichende Untersuchungen zwischen beiden Behandlungsmodalitäten weisen jedoch auf eine erhöhte lokale Kontrolle nach weiter Resektion des Tumors hin [63]. Ähnlich wie bei Osteosarkomen ist die Rate der Amputationen aufgrund der neoadjuvanten Chemotherapie und verbesserter Operationstechniken rückläufig. Bei Patienten mit nicht ausreichendem makroskopischen Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie kann zur Ermöglichung eines funktionserhaltenden Eingriffs eine präoperative Radiotherapie durchgeführt werden.

Bei Patienten, die eine Bestrahlungsdosis von 40 Gy oder weniger erhalten haben, wurde eine hohe lokale Rezidivrate verzeichnet, es handelte sich dabei in den meisten Fällen um in field Rezidive [2]. Für Bestrahlungsdosen oberhalb von 40 Gy kann keine eindeutige Dosis-Wirkungskurve aufgestellt werden. Derzeit wird die Applikation von 50-55 Gy bei einer definitiven Radiotherapie als Standard betrachtet [23]. Bei ausgedehntem Tumor oder schlechtem makroskopischen Ansprechen auf die Chemotherapie können 60 Gy appliziert werden. Bei der präoperativen oder

postoperativen Radiotherapie werden Bestrahlungsdosen zwischen 45 und 55 Gy appliziert. Die Bestrahlung kann in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy oder 2 Gy Tagesdosis oder hyperfraktioniert akzeleriert mit 2 x 1,6 Gy am Tag und einer Bestrahlungspause von etwa 10 Tagen nach der Hälfte der Gesamtdosis erfolgen. Allerdings zeigte eine hyperfraktioniert akzelerierte Bestrahlung in den CESS 86 und EICES 92-Studien keinen Vorteil gegenüber einer konventionellen Fraktionierung [23]. Große Knochenmetastasen bei initial multifokalen Tumoren werden in Abwägung des individuellen Rezidivrisikos ebenfalls mit 50 Gy im Rahmen der Primärtherapie unter kurativer Intention bestrahlt. Weiterhin zeigte sich bei Lungenmetastasen eine Reduktion der pulmonalen Rezidive nach Chemotherapie und zusätzlicher Ganzlungenbestrahlung mit Bestrahlungsdosen zwischen 15 und 20 Gy um 50 % im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie [57].

Die früher durchgeführte Bestrahlung des ganzen Kompartimentes ist zugunsten einer lokal begrenzten Radiotherapie verlassen worden. Eine Erfassung der prätherapeutischen Tumorausdehnung mit einem Sicherheitssaum von 3-5 cm in longitudinaler Richtung und 2 cm in Querrichtung hat sich bei Extremitätentumoren als ausreichend erwiesen [23]. Wesentlich ist bei der Bestrahlungsplanung eine gute, reproduzierbare Immobilisierung des Patienten unter Zuhilfenahme von Vakuumkissen, Fußstützen etc. Nach einer Dosis von 45 Gy sollte eine Feldeinschränkung auf die prätherapeutische Tumorausdehnung mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm erfolgen. Bei Beckentumoren kann aufgrund der angrenzenden Risikoorgane eine Reduktion des Zielvolumens auf die prätherapeutische Ausdehnung zusätzlich eines Sicherheitssaumes von 2 cm für die ganze Serie notwendig sein. Es ist darauf zu achten, dass Drainageaustrittsstellen und Operationsnarben im Zielvolumen liegen. Zusätzlich sollte bei einer Extremitätenbestrahlung wenn möglich ein longitudinaler unbestrahlter Gewebestreifen von 1-2 cm belassen werden, um ein Lymphödem distal des Bestrahlungsareales zu vermeiden. Bei Tumoren, die verdrängend in präformierte Körperhöhlen vorwachsen wie intrathorakales Wachstum bei Rippentumoren oder bei Tumoren im Beckenbereich, kann sich das Zielvolumen in diesem Bereich auf die postchemotherapeutische Ausdehnung beschränken.

I.8.3 Nephroblastom

Das Nephroblastom (Wilms-Tumor) ist ein von der Niere ausgehender maligner embryonaler Tumor, der etwa 7 % aller pädiatrischen Malignome ausmacht. Bis zum 5. Lebensjahr werden etwa 80 % der Tumoren klinisch manifest. Die Erkrankung ist meist unilateral, sie kann in 4-8 % der Fälle jedoch synchron oder metachron bilateral oder auch multifokal auftreten [51]. Die hereditäre Form macht 7-10 % der Fälle aus und ist häufig assoziiert mit bilateraler Aniridie, Defekten des Urogenitalsystems und mentaler Retardierung [30]. Die Ausbreitung der Erkrankung erfolgt per continuitatem in die Umgebung, lymphogen in die hilären und paraaortalen Lymphknoten und hämatogen vor allem in die Lunge, selten in Knochen oder Gehirn. Da der Tumor im Retroperitonealbereich häufig erst spät klinisch manifest wird, imponiert er bei Diagnosestellung oft als großer tastbarer Abdominaltumor. Nephroblastomvarianten mit günstiger Histologie sind das kongenitale mesoblastische Nephrom, das multizystische Nephroblastom und das fibroadenomatöse Nephroblastom [67]. Von hoher Malignität sind das anaplastische Nephroblastom, das Klarzellsarkom der Niere und der maligne Rhabdoidtumor.

In der Therapie des Nephroblastoms werden in den USA und Europa unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt. In den USA wird eine initiale vollständige Tumorentfernung und Nephrektomie empfohlen [30], während in Europa ohne Durchführung einer initialen PE oder Resektion eine neoadjuvante Chemotherapie und eine nachfolgende vollständige Resektion unter Einschluss der betroffenen Niere durchgeführt wird [17]. Die Diagnosestellung beruht bei dieser Vorgehensweise ausschließlich auf der Bildgebung. Argumente für die primäre Resektion sind zum einen die histologische Sicherung des Befundes vor Beginn der systemischen Therapie sowie eine uneingeschränkte Beurteilbarkeit des Präparates ohne Beeinträchtigung durch eine vorangegangene zytostatische Behandlung. Die Argumentation für die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie ist, dass nach Tumorgrößenreduktion eine iatrogene Tumorrupturn weniger wahrscheinlich ist und weniger verstümmelnde Eingriffe möglich werden.

Die nachfolgende Therapie richtet sich nach der Histologie, dem Lymphknotenstatus und dem Resektionsstatus. Eine Radiotherapie wird risikoadaptiert ab dem Stadium II eingesetzt. Das Nephroblastom ist ein besonders strahlensensibler Tumor, die Bestrahlungsdosen werden ebenfalls risikoadaptiert zwischen 10 und 30 Gy gewählt. Die Bestrahlung sollte möglichst frühzeitig nach der Operation beginnen. Das Zielvolumen berücksichtigt die makroskopische Tumorausdehnung bei Diagnosestellung sowie die Tumortopographie zum Zeitpunkt der Operation. Der Sicherheitsabstand beträgt 1-2 cm. Bei Bestrahlungen unter Einschluss der Wirbelsäule ist auf eine vollständige Erfassung der betroffenen Wirbelkörper zu achten, um Wachstumsasymmetrien zu vermeiden. Bei einer diffusen peritonealen Aussaat oder einer ausgeprägten Tumorruptur wird eine Ganzabdomenbestrahlung notwendig. Neben der Bestrahlung des Primärtumors wird die Radiotherapie zur Behandlung von pulmonalen Metastasen eingesetzt, wenn diese keine komplette Remission unter initialer Chemotherapie zeigen und nicht resektabel sind. Die Prognose des Nephroblastoms ist insgesamt günstig. In den Stadien I-III beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Standardhistologie über 85 %.

II. Fragestellung

Infolge einer Radiotherapie im Bereich des Beckens kann als bedeutende Nebenwirkung eine Ovarialinsuffizienz auftreten. Um ein Ovarialversagen zu vermeiden, ist es möglich, eine Ovaropexie durchzuführen. Durch die Verlagerung der Ovarien nach medial hinter den Uterus oder nach lateral in Richtung der Darmbeinschaufeln kann eine Reduktion der Ovarienbelastung erreicht werden. Allerdings sind auch Fälle beschrieben, bei denen die Ovarien trotz einer durchgeführten Ovaropexie Dosen erhalten haben, die zu einer Schädigung der Ovarialfunktion führten.

In der Literatur sind die Angaben über die zur Ovarialinsuffizienz führenden Dosen sehr unterschiedlich. Auch verschiedene Chemotherapeutika sind in der Lage, ein Ovarialversagen zu induzieren.

Diese retrospektive Analyse untersucht, inwieweit die Bestrahlungsdosen mit einer Ovarialinsuffizienz korrelieren und inwieweit eine Ovaropexie einen Einfluss auf die Induktion einer Ovarialinsuffizienz hat.

III. Material und Methode

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv am Kollektiv der Patienten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie – des Universitätsklinikums Münster durchgeführt. Insgesamt wurden die Therapie und der Verlauf von 55 Patientinnen ausgewertet, die zwischen dem 1. Januar 1970 und dem 31. Dezember 1998 im Bereich des Beckens strahlentherapeutisch behandelt wurden. Die Altersspanne der Patientinnen reichte zum Zeitpunkt der Therapie von 1 bis 30 Jahren.

Zur Auswertung der Krankengeschichten wurde ein standardisierter Fragebogen erstellt, in dem die Diagnosen, die operativen Eingriffe, die Chemo- und Radiotherapien, der Hormonstatus, die Hormonsubstitutionen und die Pubertätsentwicklung erfasst wurden. Bei jeder Patientin wurde dokumentiert, ob sie sich einer Ovariectomie oder Ovaropexie unterzogen hat. Die Dokumentation der Radiotherapie beinhaltete den Bestrahlungszeitraum, die Bestrahlungsfelder- und -dosen, die Bestrahlungsart sowie die strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen, die der Chemotherapie den Chemotherapiezeitraum, die Chemotherapeutika beziehungsweise die Chemotherapie-Schemata und die chemotherapiebedingten Nebenwirkungen. Zur Verfügung standen die Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie – sowie der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde – Pädiatrische Hämatologie/Onkologie – des Universitätsklinikums Münster.

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Ovarien der Patientinnen im Bestrahlungsfeld lagen, wurden die Simulationsbilder zur Dokumentation hinzugezogen. Zur Bestimmung der Ovariallage dienten entweder die bei der Ovaropexie durchgeführten Clipmarkierungen der Ovarien oder die Abschätzung der anatomischen Verhältnisse. Mit Hilfe der Simulationsbilder wurde eine Einteilung vorgenommen, in der festgelegt wurde, ob die Ovarien sicher, fraglich oder sicher nicht im Bestrahlungsfeld lagen.

Zur Erfassung des Hormonstatus und der Pubertätsentwicklung standen einerseits die Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde – Pädiatrische

Hämatologie/Onkologie – zur Verfügung, andererseits wurden die Daten schriftlich in Form eines Fragebogens von den betreuenden Haus- oder Kinderärzten eingeholt. Die Dokumentation des Hormonstatus umfasste die Serumspiegel von Östradiol, LH, FSH, Progesteron, DHEAS und Prolaktin, die der Pubertätsentwicklung den Menarchezeitpunkt, die Tanner-Stadien und die Regelmäßigkeit der Menstruationen beziehungsweise Zyklusstörungen. Außerdem wurde festgehalten, ob die Patientinnen einer Hormonsubstitution zugeführt wurden. Ein hypergonadotroper Hypogonadismus lag bei FSH-Konzentrationen über 25,8 U/l mit Östradiolspiegeln zwischen 10,00 und 39,52 pg/ml vor.

Die Ergebnisse wurden auf das Computerprogramm SPSS übertragen und statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test.

IV. Patientenkollektiv

Das Durchschnittsalter der 55 Patientinnen, die zwischen dem 1. Januar 1970 und dem 31. Dezember 1998 eine Bestrahlung des Beckens erhielten, betrug zum Zeitpunkt der Radiotherapie 14,3 Jahre. Die Altersspanne reichte von 1 bis 30 Jahren, der Median lag bei 15 Jahren.

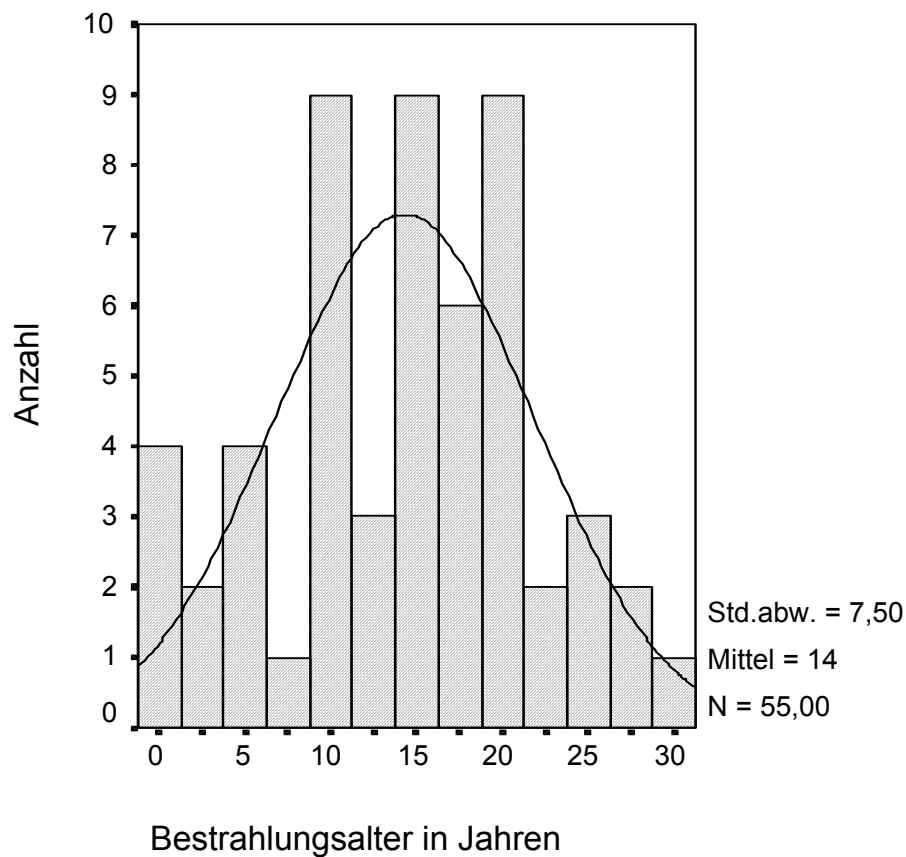


Abbildung IV-1: Alter der 55 Patientinnen zum Zeitpunkt der Radiotherapie

Die 3 häufigsten Diagnosen waren der Morbus Hodgkin (38,2 %), der Ewing-Tumor (18,2 %) und der Wilms-Tumor (10,9 %). Diese und die weiteren Diagnosen sind in Tabelle IV-1 aufgeführt.

| Diagnose | Häufigkeit |
|---------------------------|------------|
| Morbus Hodgkin | 21 |
| Ewing-Tumor | 11 |
| Wilms-Tumor | 6 |
| Rhabdomyosarkom | 4 |
| Osteosarkom | 2 |
| Neuroblastom | 2 |
| T-Zell-Lymphom | 1 |
| Teratom | 1 |
| Adeno-Ca des Gartnergangs | 1 |
| Synovialsarkom | 1 |
| Phäochromozytom | 1 |
| Dysgerminom | 1 |
| Narbenkeloid | 1 |
| Ossifikation | 1 |
| Gesamt | 55 |

Tabelle IV-1: Häufigkeiten der Diagnosen

48 der 55 Patientinnen erhielten zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie. In Tabelle IV-2 sind die Chemotherapeutika dieser 48 Patientinnen aufgelistet.

| Patienten-ID | Chemotherapeutika |
|--------------|---|
| 1 | Melphalan, Etoposid, Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid, Actinomycin D |
| 2 | Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Actinomycin D |
| 4 | Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin |
| 6 | Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin |
| 9 | Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid |
| 10 | Vinblastin, Bleomycin, Cisplatin, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid |

| | |
|----|--|
| 11 | Vincristin, Doxorubicin, Procarbazin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Etoposid, Melphalan, Cytarabin, BCNU |
| 12 | Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin, Dacarbazin, Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin, BCNU, Epirubicin |
| 13 | Vincristin, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Actinomycin D, Cyclophosphamid |
| 14 | Doxorubicin, Ifosfamid, Cisplatin, Methotrexat, Carboplatin, Etoposid, Vincristin, Cyclophosphamid, Actinomycin D |
| 15 | Vincristin, Doxorubicin, Procarbazin, Cyclophosphamid |
| 16 | Ifosfamid, Actinomycin D, Vincristin, Doxorubicin |
| 17 | Ifosfamid, Actinomycin D, Vincristin, Doxorubicin |
| 18 | Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Carboplatin, Etoposid, Ifosfamid, Procarbazin, Bleomycin |
| 19 | Vincristin, Doxorubicin, Ifosfamid, Actinomycin D |
| 20 | Vincristin, Doxorubicin, Procarbazin, Cyclophosphamid |
| 21 | Actinomycin D, Vincristin, Doxorubicin |
| 22 | Chemotherapie unbekannt |
| 23 | Vincristin, Doxorubicin, Actinomycin D, Ifosfamid |
| 24 | Vindesin, Cisplatin, Etoposid, Vincristin, Dacarbazin, Ifosfamid, Doxorubicin, Melphalan, Cyclophosphamid |
| 25 | Vincristin, Doxorubicin, Actinomycin D, Ifosfamid |
| 26 | Cisplatin, Etoposid, Vindesin, Dacarbazin, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Cyclophosphamid |
| 27 | Chemotherapie unbekannt |
| 28 | Chemotherapie unbekannt |
| 29 | Paclitaxel, Daunorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Ifosfamid, Actinomycin D |
| 30 | Procarbazin, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Etoposid, Gemcitabin, BCNU, Melphalan, Cytarabin, CCNU |
| 31 | Vincristin, Doxorubicin, Actinomycin D, Ifosfamid, Etoposid |

| | |
|----|---|
| 32 | Doxorubicin, Cisplatin, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Trofosfamid, Gemcitabin |
| 33 | Procarbazin, Vincristin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin, Dacarbazin, BCNU, Melphalan, Etoposid, Cytarabin |
| 34 | Procarbazin, Vincristin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin, Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid |
| 35 | Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin, Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin |
| 36 | Procarbazin, Vincristin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin, BCNU, Melphalan, Etoposid, Cytarabin, Carboplatin, Ifosfamid, Methotrexat |
| 37 | Procarbazin, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin |
| 38 | Vinblastin, Vincristin, Doxorubicin, Procarbacin, Cyclophosphamid |
| 39 | Vincristin, Doxorubicin, Procarbazin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Bleomycin, Dacarbazin, Ifosfamid, Etoposid |
| 40 | Ifosfamid, Vincristin, Actinomycin D, Carboplatin, Doxorubicin, Etoposid |
| 41 | Vincristin, Doxorubicin |
| 43 | Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid |
| 44 | Bleomycin, Doxorubicin, Dacarbacin |
| 45 | Bleomycin, Doxorubicin, Dacarbacin, Vincristin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Procarbazin, Teniposid, Trofosfamid, Chlorambucil |
| 46 | Vinblastin, Doxorubicin, Bleomycin, Dacarbazin, Cisplatin, Etoposid, Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin |
| 47 | Ifosfamid, Doxorubicin, Vincristin, Actinomycin D, Etoposid |
| 49 | Etoposid, Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Actinomycin D, Melphalan |
| 51 | Ifosfamid, Vincristin, Actinomycin D, Carboplatin, Epirubicin, Etoposid |
| 52 | Cyclophosphamid, Cisplatin, Doxorubicin, Vincristin, Carboplatin, |

| | |
|----|--|
| | Etoposid, Actinomycin D, Ifosfamid |
| 53 | Vincristin, Etoposid, Carboplatin, Actinomycin D, Doxorubicin, Cyclophosphamid |
| 54 | Ifosfamid, Doxorubicin, Actinomycin D, Etoposid, Vincristin, Cisplatin, Doxorubicin, |
| 55 | Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin, Trofosfamid |

Tabelle IV-2: Chemotherapeutika der 48 Patientinnen

10 Patientinnen erhielten eine Ovaropexie. 7 Patientinnen erhielten eine beidseitige, 2 eine rechtsseitige und 1 eine linksseitige Ovaropexie.

5 Patientinnen mussten sich einer Ovariectomie unterziehen. Bei 2 Patientinnen wurde das rechte Ovar, bei 1 Patientin das linke entfernt. Bei 2 Patientinnen wurde beidseits eine Ovariectomie durchgeführt. Da zum Zeitpunkt der Bestrahlung beide Ovarien erhalten waren, sind die Patientinnen in die Auswertung einbezogen. Die Ovariectomien wurden erst 1 Jahr und 3 Monate beziehungsweise 2 Jahre nach der Radiotherapie durchgeführt.

Angaben zu Hormonspiegeln fanden sich bei 32 Patientinnen.

Das mediane Follow-up zwischen dem Beginn der Radiotherapie und dem letzten Untersuchungsdatum beträgt für die Patientinnen mit bekanntem Ovarialstatus 128 Monate.

V. Ergebnisse

V.1 Einführung

Zur Auswertung wurden die 55 Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt.

Der ersten Gruppe wurden die Patientinnen zugeordnet, deren Ovarien entweder beidseits sicher im Bestrahlungsfeld lagen oder die eine einseitige Ovariectomie erhielten und das kontralaterale Ovar sicher im Bestrahlungsfeld lag.

Abbildung V-1 zeigt das Bestrahlungsfeld einer Patientin, die in die Gruppe 1 eingeteilt ist. Die Ovarien liegen beidseits sicher im Bestrahlungsfeld.

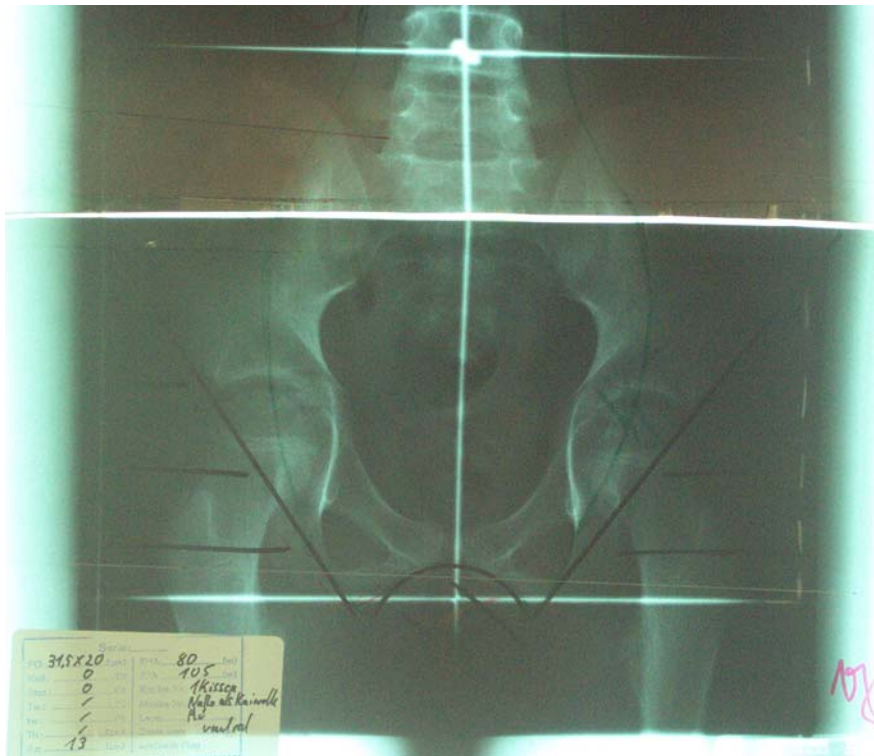


Abbildung V-1: Simulationsaufnahme einer Patientin, deren Ovarien beidseits im Bestrahlungsfeld liegen; abdominelles Bad mit einer Dosis von 15 Gy, zusätzlich Beckenfelder mit einer Dosis von 14,4 Gy

Die zweite Gruppe umfasst die Patientinnen, bei denen entweder das eine Ovar sicher, das andere fraglich im Bestrahlungsfeld lag oder beide Ovarien fraglich im Bestrahlungsfeld lagen.

Abbildung V-2 zeigt das Bestrahlungsfeld einer Patientin, die der Gruppe 2 zugeordnet ist. Die Ovarien liegen beide fraglich im Bestrahlungsfeld.



Abbildung V-2: Simulationsaufnahme einer Patientin, deren Ovarien beidseits fraglich im Bestrahlungsfeld liegen

In Gruppe 3 wurden die Patientinnen eingeteilt, bei denen beide Ovarien sicher nicht oder ein Ovar fraglich, das andere sicher nicht im Bestrahlungsfeld lagen. Der dritten Gruppe wurden außerdem die Patientinnen zugeordnet, bei denen das eine Ovar sicher, das andere sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag.

Abbildung V-3 zeigt das Bestrahlungsfeld einer Patientin, die in die Gruppe 3 eingeteilt ist. Das rechte Ovar liegt sicher nicht, das linke fraglich im Bestrahlungsfeld.



Abbildung V-3: Simulationsaufnahme einer Patientin, deren rechtes Ovar sicher nicht und linkes Ovar fraglich im Bestrahlungsfeld liegen; 180° Aufnahme, Feldgrenze linkes Ovar, Clip rechtes Ovar

Bei 1 der 55 Patientinnen war anhand der Simulationsbilder nicht erhebbbar, ob die Ovarien sicher, fraglich oder sicher nicht im Bestrahlungsfeld lagen. Daher konnte diese Patientin keiner Gruppe zugeordnet werden.

V.2 Ergebnisse der Gruppe 1

16 der 55 Patientinnen sind der Gruppe 1 zugeordnet. Eine Ovarialinsuffizienz trat bei 9 (56,3 %) dieser 16 Patientinnen auf. 1 Patientin (6,3 %) hat kein Ovarialversagen, bei 6 Patientinnen (37,5 %) ist keine Aussage über die Ovarialfunktion möglich.

Bei 2 Patientinnen ist eine Aussage nicht möglich, da weder Haus- oder Kinderärzte noch die Krankenakten eine Auskunft über Hormonspiegel, Hormonsubstitution oder postmenopausale Symptome geben. 1 Patientin war selbst nicht zu kontaktieren, da sie

verstorben ist. Auch bei der anderen Patientin war eine persönliche Kontaktaufnahme nicht möglich, da sie ins Ausland verzogen ist. Bei der 3. und 4. der 6 Patientinnen kann noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Ovarialfunktion intakt ist, da sie zum jetzigen Zeitpunkt erst 9 beziehungsweise 10 Jahre alt sind. Die 5. Patientin leidet unter dem Ullrich-Turner-Syndrom. Patientinnen, die am Ullrich-Turner-Syndrom erkrankt sind, weisen unter anderem eine Gonadendysgenese mit hypergonadotropem Hypogonadismus auf. Bei dieser Patientin ist demnach nicht abzugrenzen, ob das Ullrich-Turner-Syndrom alleine oder die Radiotherapie zusätzlich zu einer Ovarialschädigung geführt hat. Infolge einer bindegewebigen Degeneration der Ovarien bleibt die normale Pubertätsentwicklung aus. Um dem entgegenzuwirken, kann eine Behandlung mit einem Östrogen-Gestagen-Präparat erfolgen. Durch diese Therapie entfällt die Hemmung der negativen Rückkopplung und die Gonadotropinspiegel können im Normbereich liegen. Da die Hormonwerte dieser Patientin im Normbereich liegen, ist eine Substitutionstherapie wahrscheinlich. Bei der 6. Patientin liegt lediglich die Angabe vor, dass sie ein Östrogen-Gestagen-Präparat einnimmt. Der Grund für die Hormonsubstitution ist nicht bekannt. Hormonspiegel oder eine Angabe über postmenopausale Symptome liegen nicht vor. Auch bei dieser Patientin war eine persönliche Kontaktaufnahme nicht möglich.

Die Ovarialinsuffizienz wurde bei 7 der 9 Patientinnen aufgrund postmenopausaler Gonadotropinspiegel neben niedrigen Östradiolwerten festgestellt. Des Weiteren erfolgt bei jeder dieser 7 Patientinnen eine Hormonsubstitution.

4 Patientinnen erhalten Cycloprogynova® (Estradiol + Norgestrel). Bei der 1. der 4 Patientinnen sind infolge der Substitution mit Cycloprogynova® Periodenblutungen eingetreten. Bei der 2. der 4 Patientinnen wurde die Substitution mit Cycloprogynova® im Alter von 14 Jahren und 11 Monaten begonnen. Bei dieser Patientin liegt die Angabe vor, dass im Mai 2000 nach zweijähriger Hormonsubstitution noch keine Regelblutung aufgetreten ist. Die Substitutionstherapie wurde fortgeführt. Bei der 3. und 4. der 4 Patientinnen, die eine Substitution mit Cycloprogynova® erhalten, sind keine Angaben über Periodenblutungen vorhanden.

Bei 1 der 7 Patientinnen, die eine Hormonsubstitution erhalten, ist angegeben, dass erst unter der Therapie mit Trisequens® (Estradiol + Norethisteron) eine regelmäßige

Periodenblutung eingetreten ist. Bei 1 Patientin, die nach der Therapie unter sekundärer Amenorrhoe litt, erfolgen nur unter Hormonsubstitution regelmäßige Menstruationen. Die Art der Hormonsubstitution ist nicht angegeben. Bei 1 Patientin stellten sich unter der Therapie mit Ignidiol® Menstruationen und Brustwachstum ein.

Bei 1 der 9 Patientinnen, bei denen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, wurde das Ovarialversagen aufgrund einer posttherapeutisch eingetretenen sekundären Amenorrhoe diagnostiziert. Bei dieser Patientin erfolgte eine Hormonsubstitution mit Kliogest® (Estradiol + Norethisteron). Hormonspiegel wurden bei dieser Patientin nicht gemessen. 1 der 9 Patientinnen wurde als ovarialinsuffizient eingestuft, da im Anschluss an die Radiotherapie eine Hormonsubstitution mit Trisequens® erfolgte und bei Nichteinnahme postmenopausale Symptome wie Hitzewallungen auftraten. Hormonspiegel liegen bei dieser Patientin nicht vor.

1 der 16 Patientinnen, die in die Gruppe 1 eingeteilt sind, wurde als nicht ovarialinsuffizient eingestuft, da sie anamnestisch keine Amenorrhoe, Zyklusstörungen oder postmenopausalen Symptome wie Hitzewallungen oder Schweißausbrüche nach der Therapie aufwies. Bei der Patientin erfolgte eine Hormonsubstitution lediglich zur Kontrazeption. Hormonspiegel wurden bei der Patientin nicht gemessen.

In Tabelle V-1 sind die Ovarialdosen der 9 Patientinnen aufgeführt, bei denen eine Ovarialinsuffizienz aufgetreten ist. Tabelle V-2 zeigt die Ovarialdosis der Patientin, die kein Ovarialversagen hat. In Tabelle V-3 sind die Ovarialdosen der 6 Patientinnen aufgelistet, bei denen keine Aussage über die Ovarialfunktion möglich ist.

| Patienten-ID | Ovarialdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|--------------|---------------------|
| 22 | 15,00 Gy | ja |
| 8 | 18,00 Gy | ja |
| 27 | 29,40 Gy | ja |
| 4 | 25,00 Gy | ja |
| 43 | 25,00 Gy | ja |
| 30 | 30,00 Gy | ja |
| 31 | 32,00 Gy | ja |
| 7 | 50,00 Gy | ja |
| 10 | 60,00 Gy | ja |

Tabelle V-1: Ovarialdosen von Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz

| Patienten-ID | Ovarialdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|--------------|---------------------|
| 33 | 15,00 Gy | nein |

Tabelle V-2: Ovarialdosis der Patientin ohne Ovarialinsuffizienz

| Patienten-ID | Ovarialdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|--------------|---------------------|
| 53 | 19,60 Gy | nicht bekannt |
| 26 | 25,60 Gy | nicht bekannt |
| 38 | 30,00 Gy | nicht bekannt |
| 51 | 32,00 Gy | nicht bekannt |
| 36 | 40,00 Gy | nicht bekannt |
| 5 | 45,00 Gy | nicht bekannt |

Tabelle V-3: Ovarialdosen von Patientinnen, bei denen keine Aussage über eine Ovarialinsuffizienz getroffen werden kann

V.3 Ergebnisse der Gruppe 2

14 der 55 Patientinnen sind der Gruppe 2 zugeordnet. Eine Ovarialinsuffizienz trat bei 7 Patientinnen (50 %) auf. 1 Patientin (7,1 %) hat kein Ovarialversagen, bei 6 Patientinnen (42,9 %) ist eine Aussage über die Ovarialfunktion nicht möglich.

Bei 4 Patientinnen ist keine Aussage möglich, da weder Haus- oder Kinderärzte noch die Krankenakten eine Auskunft über Hormonspiegel, Hormonsubstitution oder postmenopausale Symptome geben. 2 dieser 4 Patientinnen waren selbst nicht zu kontaktieren, weil sie jetzt im Ausland leben. 2 Patientinnen sind verstorben. Bei 1 der 6 Patientinnen ist eine Aussage über die ovarielle Funktion nicht möglich, da lediglich die Angabe vorliegt, dass sie Eugynon® (Ethinylestradiol + Norgestrel) einnimmt. Der Grund für die Hormonsubstitution ist nicht bekannt. Hormonspiegel oder eine Angabe über postmenopausale Symptome liegen nicht vor. Auch bei dieser Patientin war die persönliche Kontaktaufnahme nicht möglich, da sie verstorben ist. Bei 1 Patientin ist lediglich die Information vorhanden, dass sie regelmäßige Periodenblutungen hat. Regelmäßige Menstruationen können auch bei Patientinnen mit hypergonadotropem Hypogonadismus durch eine Hormonsubstitution hervorgerufen werden. Da bei dieser Patientin weder Hormonspiegel noch eine Angabe über eine Hormonsubstitution vorliegen, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob sie regelmäßige Periodenblutungen aufgrund einer Hormonsubstitution oder intakten Ovarialfunktion hat. Da die Patientin inzwischen ins Ausland verzogen ist, war sie selbst nicht zu kontaktieren.

1 der 14 Patientinnen, die der Gruppe 2 zugeordnet sind, wurde als nicht ovarialinsuffizient eingestuft, da sie anamnestisch keine Amenorrhoe, Zyklusstörungen oder postmenopausalen Symptome nach der Therapie aufwies. Bei dieser Patientin erfolgte eine Hormonsubstitution lediglich zur Kontrazeption. Hormonspiegel wurden nicht gemessen.

Die Ovarialinsuffizienz wurde bei 4 der 7 Patientinnen aufgrund postmenopausaler Gonadotropinspiegel neben niedrigen Östradiolwerten festgestellt. Bei 2 dieser 4

Patientinnen erfolgte außerdem eine Hormonsubstitution mit Cycloprogynova®. Bei den anderen 2 Patientinnen ist eine Hormonsubstitution nicht bekannt.

Bei 1 Patientin wurde die Substitution mit Cycloprogynova® im Alter von 14 Jahren und 10 Monaten vier Jahre nach der Radiotherapie begonnen. Das Ovarialversagen wurde diagnostiziert als die Patientin 12 Jahre alt war. Im Alter von 15 Jahren und 1 Monat starb die Patientin. Angaben über Periodenblutungen sind nicht vorhanden. Bei der anderen Patientin wurde die Substitution mit Cycloprogynova® im Alter von 12 Jahren zehn Jahre nach der Radiatio begonnen. Angaben über Periodenblutungen liegen nicht vor.

Bei 3 der 7 Patientinnen, bei denen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, wurde das Ovarialversagen aufgrund einer posttherapeutisch eingetretenen sekundären Amenorrhoe diagnostiziert. Bei 2 der 3 Patientinnen liegen keine Hormonspiegel oder Angaben über eine Hormonsubstitution vor. Bei 1 der 3 Patientinnen sind unter der Therapie mit Cycloprogynova® regelmäßige Menstruationen eingetreten. Die Patientin nimmt zum jetzigen Zeitpunkt zur Kontrazeption das Präparat Diane 35® (Ethinylestradiol + Cyproteronacetat) ein. Auch unter Einnahme dieses Präparates sind die Peridenblutungen regelmäßig.

Tabelle V-4 gibt eine Übersicht über die Bestrahlungsdosen der 7 Patientinnen, bei denen eine Ovarialinsuffizienz aufgetreten sind. In Tabelle V-5 ist die Bestrahlungsdosis der Patientin aufgeführt, die kein Ovarialversagen hat. Tabelle V-6 zeigt die Bestrahlungsdosen der 6 Patientinnen, bei denen eine Aussage über die Ovarialfunktion nicht möglich ist.

Unter Bestrahlungsdosen sind die Dosen zu verstehen, die im Bereich des Beckens appliziert wurden.

| Patienten-ID | Bestrahlungsdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|-------------------|---------------------|
| 25 | 38,00 Gy | ja |
| 14 | 40,00 Gy | ja |
| 16 | 45,00 Gy | ja |
| 49 | 45,00 Gy | ja |
| 45 | 48,00 Gy | ja |
| 2 | 54,40 Gy | ja |
| 32 | 55,80 Gy | ja |

Tabelle V-4: Bestrahlungsdosen der Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz

| Patienten-ID | Bestrahlungsdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|-------------------|---------------------|
| 17 | 45,00 Gy | nein |

Tabelle V-5: Bestrahlungsdosis der Patientin ohne Ovarialinsuffizienz

| Patienten-ID | Bestrahlungsdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|-------------------|---------------------|
| 54 | 32,00 Gy | nicht bekannt |
| 35 | 40,00 Gy | nicht bekannt |
| 55 | 40,00 Gy | nicht bekannt |
| 44 | 45,00 Gy | nicht bekannt |
| 47 | 45,00 Gy | nicht bekannt |
| 52 | 45,00 Gy | nicht bekannt |

Tabelle V-6: Bestrahlungsdosen von Patientinnen, bei denen keine Aussage über eine Ovarialinsuffizienz getroffen werden kann

V.4 Ergebnisse der Gruppe 3

24 der 55 Patientinnen sind der Gruppe 3 zugeordnet. Eine Ovarialinsuffizienz trat bei 9 (37,5 %) dieser 24 Patientinnen auf. 10 Patientinnen (41,7 %) haben kein Ovarialversagen, bei 5 Patientinnen (20,8 %) ist eine Aussage über die Ovarialfunktion nicht möglich.

Bei 4 Patientinnen ist keine Aussage möglich, da weder Haus- oder Kinderärzte noch die Krankenakten eine Auskunft über Hormonspiegel, Hormonsubstitution oder postmenopausale Symptome geben. 1 dieser 4 Patientinnen war selbst nicht zu kontaktieren, da sie verstorben ist. Auch bei den anderen 3 Patientinnen war eine persönliche Kontaktaufnahme nicht möglich. Bei 1 der 5 Patientinnen kann noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Ovarialfunktion intakt ist, da sie zum jetzigen Zeitpunkt erst 12 Jahre alt ist.

Die Ovarialinsuffizienz wurde bei 7 der 9 Patientinnen aufgrund postmenopausaler Gonadotropinspiegel neben niedrigen Östradiolwerten festgestellt.

Bei 1 der 7 Patientinnen erfolgt eine Hormonsubstitution mit Cycloprogynova® und Clinovir® (Medroxyprogesteron). 2 Monate nach Beginn der Radiatio im Bereich des Beckens entwickelte die zu diesem Zeitpunkt 19-jährige Patientin eine sekundäre Amenorrhoe und Hitzewallungen. Daraufhin wurde die Therapie mit Cycloprogynova® und Clinovir® begonnen. 4 Jahre nach der Therapie liegt die Information vor, dass die Patientin unregelmäßige Menstruationen hat. Bei den anderen 6 Patientinnen sind keine Angaben über eine Hormonsubstitution vorhanden. Bei 1 dieser 6 Patientinnen liegt zusätzlich zu den Hormonwerten, die eine Ovarialinsuffizienz beweisen, die Information vor, dass sie posttherapeutisch eine sekundäre Amenorrhoe entwickelt hat.

Bei 2 der 9 Patientinnen, bei denen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, wurde das Ovarialversagen aufgrund einer posttherapeutisch eingetretenen sekundären Amenorrhoe diagnostiziert. Bei 1 der 2 Patientinnen erfolgt eine Hormonsubstitution mit dem Antikonzeptivum Ovanon®. Bei Absetzen der Hormonsubstitution treten Amenorrhoe und Hitzewallungen auf. Hormonspiegel liegen bei dieser Patientin nicht

vor. Bei der anderen Patientin sind keine Angaben über Hormonspiegel oder eine Hormonsubstitution vorhanden.

4 der 10 Patientinnen, bei denen kein Ovarialversagen auftrat, wurden als nicht ovarialinsuffizient eingestuft, da sämtliche Hormonwerte im Normbereich liegen. Angaben über postmenopausale Symptome oder eine Hormonsubstitution liegen nicht vor.

3 der 10 Patientinnen haben einerseits normogonadotrope Werte, andererseits liegt zusätzlich die Information vor, dass sie regelmäßige Periodenblutungen haben.

Bei 1 der 3 Patientinnen erfolgt eine Hormonsubstitution lediglich zur Kontrazeption. Bei den anderen 2 Patientinnen sind keine Angaben über eine Hormonsubstitution vorhanden.

2 Patientinnen wurden als nicht ovarialinsuffizient eingestuft, da sie jeweils ein Kind nach der Therapie entbunden haben. Informationen über eine Hormonsubstitution oder postmenopausale Symptome sind nicht vorhanden.

Bei 1 dieser 2 Patientinnen liegt die Angabe vor, dass sie 3 Jahre und 7 Monate nach der Radiotherapie 1 Tochter bekommen hat. Außerdem wurden bei dieser Patientin Hormonspiegel gemessen, die allesamt im Normbereich lagen.

1 der 10 Patientinnen, die in die Gruppe 3 eingeteilt sind, wurde als nicht ovarialinsuffizient eingestuft, da sie anamnestisch keine Amenorrhoe, Zyklusstörungen oder postmenopausalen Symptome wie Hitzewallungen oder Schweißausbrüche nach der Therapie aufwies. Bei der Patientin erfolgte eine Hormonsubstitution lediglich zur Kontrazeption. Hormonspiegel wurden nicht gemessen.

Tabelle V-7 vermittelt einen Überblick über die Bestrahlungsdosen der 9 Patientinnen, bei denen eine Ovarialinsuffizienz auftrat. Tabelle V-8 zeigt die Bestrahlungsdosen der 10 Patientinnen ohne Ovarialinsuffizienz. In Tabelle V-9 sind die Bestrahlungsdosen der 5 Patientinnen aufgeführt, bei denen keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob die Ovarialfunktion intakt ist.

Unter Bestrahlungsdosen sind die Dosen zu verstehen, die im Bereich des Beckens appliziert wurden.

| Patienten-ID | Bestrahlungsdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|-------------------|---------------------|
| 18 | nicht bekannt | ja |
| 20 | 20,00 Gy | ja |
| 3 | 25,00 Gy | ja |
| 9 | 25,00 Gy | ja |
| 13 | 45,00 Gy | ja |
| 34 | 45,00 Gy | ja |
| 12 | 50,00 Gy | ja |
| 29 | 54,00 Gy | ja |
| 40 | 54,40 Gy | ja |

Tabelle V-7: Bestrahlungsdosen von Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz

| Patienten-ID | Bestrahlungsdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|-------------------|---------------------|
| 23 | 12,00 Gy | nein |
| 28 | 12,00 Gy | nein |
| 50 | 17,50 Gy | nein |
| 11 | 25,00 Gy | nein |
| 15 | 25,00 Gy | nein |
| 39 | 25,00 Gy | nein |
| 24 | 30,00 Gy | nein |
| 37 | 30,00 Gy | nein |
| 21 | 30,60 Gy | nein |
| 19 | 32,00 Gy | nein |

Tabelle V-8: Bestrahlungsdosen von Patientinnen ohne Ovarialinsuffizienz

| Patienten-ID | Bestrahlungsdosis | Ovarialinsuffizienz |
|--------------|-------------------|---------------------|
| 48 | 7,00 Gy | nicht bekannt |
| 41 | 25,00 Gy | nicht bekannt |
| 42 | 25,00 Gy | nicht bekannt |
| 1 | 45,00 Gy | nicht bekannt |
| 46 | 50,00 Gy | nicht bekannt |

Tabelle V-9: Bestrahlungsdosen von Patientinnen, bei denen eine Aussage über eine Ovarialinsuffizienz nicht möglich ist

Bei der Patientin, bei der anhand der Simulationsbilder nicht erhebbar ist, ob die Ovarien sicher, fraglich oder sicher nicht im Bestrahlungsfeld lagen, liegt keine Angabe über die Bestrahlungsdosis vor. Bei der Patientin kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Ovarialfunktion intakt ist, da lediglich die Information vorhanden ist, dass sie Mikrogynon® (Ethinylestradiol + Levonorgestrel) einnimmt. Der Grund für die Hormonsubstitution ist nicht bekannt. Hormonspiegel wurden nicht gemessen. Angaben über postmenopausale Symptome liegen nicht vor.

V.5 Ovarialinsuffizienz in Abhängigkeit von Gruppe 1, 2 und 3

Die folgende Kreuztabelle gibt eine Übersicht darüber, wie häufig in den einzelnen Gruppen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, wie hoch die Anzahl der Patientinnen ist, die kein Ovarialversagen haben und wie oft keine Aussage über eine Ovarialinsuffizienz getroffen werden konnte.

| | Ovarialinsuffizienz | | | Gesamt |
|----------|---------------------|----|-----------------------------|--------|
| | nein | ja | Aussage nicht möglich | |
| 1 | 1 | 9 | 6 | 16 |
| Gruppe 2 | 1 | 7 | 6 | 14 |
| 3 | 10 | 9 | 5 | 24 |
| Gesamt | 12 | 25 | 17 | 54 |

Tabelle V-10: Anzahl der Patientinnen mit und ohne Ovarialinsuffizienz sowie Anzahl der Patientinnen, bei denen eine Aussage über die Ovarialfunktion nicht möglich war unterteilt in die Gruppen 1, 2 und 3

Laut durchgeführtem Chi-Quadrat-Test besteht eine Abhängigkeit von Ovarialinsuffizienz und den Gruppen 1, 2 und 3 ($p = 0,045$).

Die nachstehende Kreuztabelle zeigt, wie häufig in den einzelnen Gruppen eine Ovarialinsuffizienz auftrat und wie hoch die Anzahl der Patientinnen ist, die kein Ovarialversagen haben.

| | Ovarialinsuffizienz | | Gesamt |
|----------|---------------------|----|--------|
| | nein | ja | |
| 1 | 1 | 9 | 10 |
| Gruppe 2 | 1 | 7 | 8 |
| 3 | 10 | 9 | 19 |
| Gesamt | 12 | 25 | 37 |

Tabelle V-11: Anzahl der Patientinnen mit und ohne Ovarialinsuffizienz unterteilt in die Gruppen 1, 2 und 3

Auch hier besteht laut durchgeführtem Chi-Quadrat-Test eine Abhängigkeit von Ovarialinsuffizienz und den Gruppen 1, 2 und 3 ($p = 0,026$).

Um zu erfassen, ob ein Unterschied zwischen den Patientinnen, bei denen die Ovarien sicher oder fraglich im Bestrahlungsfeld lagen, und den Patientinnen, bei denen mindestens ein Ovar sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag, besteht, sind in der folgenden Kreuztabelle die Patientinnen der Gruppen 1 und 2 zusammengefasst. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Anzahl der Patientinnen mit und ohne Ovarialinsuffizienz.

| | | Ovarialinsuffizienz | | Gesamt |
|--------|-----|---------------------|----|--------|
| | | nein | ja | |
| Gruppe | 1+2 | 2 | 16 | 18 |
| | 3 | 10 | 9 | 19 |
| Gesamt | | 12 | 25 | 37 |

Tabelle V-12: Anzahl der Patientinnen mit und ohne Ovarialinsuffizienz unterteilt in die Gruppen 1+2 und 3

Laut durchgeführtem Chi-Quadrat-Test besteht hier eine Abhängigkeit von Ovarialinsuffizienz und den Gruppen 1+2 und 3 ($p = 0,007$).

V.6 Ovarialinsuffizienz in Abhängigkeit von einer Ovaropexie

10 der 55 Patientinnen erhielten eine Ovaropexie. In Tabelle V-13 ist aufgeführt, ob die Ovaropexie rechts, links oder beidseits durchgeführt wurde, welcher Gruppe die Patientinnen zugeordnet sind und ob eine Ovarialinsuffizienz aufgetreten ist.

| Patienten-ID | Ovaropexie Lokalisation | Gruppe | Ovarial- insuffizienz |
|--------------|----------------------------|--------|--------------------------|
| 30 | beidseits | 1 | ja |
| 36 | beidseits | 1 | nicht bekannt |
| 38 | beidseits | 1 | nicht bekannt |
| 3 | beidseits | 3 | ja |
| 20 | links | 3 | ja |
| 12 | beidseits | 3 | ja |
| 34 | beidseits | 3 | ja |
| 21 | rechts | 3 | nein |
| 11 | beidseits | 3 | nein |
| 15 | rechts | 3 | nein |

Tabelle V-13: Gegenüberstellung der Lokalisation der Ovaropexie, der Gruppe und der Ovarialfunktion

Die folgende Abbildung zeigt die Simulationsaufnahme der Patientin 3, die eine beidseitige Ovaropexie erhalten hat. Die Ovarien wurden nach medial hinter den Uterus verlagert und mit Clips markiert. Bei der Patientin trat eine Ovarialinsuffizienz auf.



Abbildung V-4: Simulationsaufnahme, in der eine Ovarialverlagerung mit Clipmarkierung zu sehen ist

VI. Diskussion

VI.1 Einführung

Eine Radiotherapie im Bereich des Beckens kann als bedeutende Nebenwirkung eine Schädigung der Ovarialfunktion zur Folge haben. Eine Bestrahlung der Ovarien kann den Verlust von Oozyten, eine Verringerung der Follikelanzahl, eine Schädigung der Follikelreifung und eine Fibrose der Ovarialrinde, welche die Follikel enthält, nach sich ziehen.

Da die Produktion der weiblichen Geschlechtshormone die Follikelreifung und das Vorhandensein von Eizellen voraussetzt, kann eine Radiotherapie, welche die Ovarien einbezieht, in einer unzureichenden Östrogenproduktion resultieren. Eine mangelnde Sekretion von Östrogenen führt dazu, dass das Brustwachstum, das Wachstum der Scham- und Axillarbehaarung, der puberale Wachstumsschub, der auch mit der Breitenentwicklung der Beckenknochen in Verbindung steht, und die Periodenblutungen beeinträchtigt werden.

Eine Radiotherapie vor Beginn der Pubertät kann zu einer Pubertas tarda führen. Die äußeren Sexualmerkmale sind unvollständig oder noch gar nicht ausgebildet, die Menarche noch nicht eingetreten.

Findet die Radiatio während der Pubertät statt, kann auch eine Störung in der Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale auftreten.

Eine Bestrahlung im Bereich des Beckens während der Pubertät oder im Jugend- und Erwachsenenalter kann Unregelmäßigkeiten der Menstruation, Amenorrhoe und menopausale Symptome nach sich ziehen. Klimakterische Beschwerden sind unter anderem Hitzewallungen, Schlafstörungen, Schweißausbrüche, vaginale Atrophie, Uterushypoplasie, Libidominderung und Dyspareunie.

Da Östrogene die Produktion und Sekretion von Kalzitinin-Parathormon und Vitamin D3-Hormon steigern, kann ein Östrogenmangel Osteoporose verursachen. Zu den langfristigen Auswirkungen des Östrogenmangelsyndroms zählt außerdem die Arteriosklerose.

Nicht nur eine Radiatio im Beckenbereich, sondern auch eine Chemotherapie kann zu einer primären Ovarialinsuffizienz mit vorzeitigem Untergang des Keimparenchyms führen.

Eine Pubertas tarda und ein Klimakterium praecox sind Indikationen für eine orale Östrogen- und Gestagensubstitution. Um eine Hyperproliferation des Endometriums, Mastopathie und Knotenbildung zu verhindern, sollte das Östrogen in Sequenz mit einem Gestagen kombiniert werden. Durch eine Substitutionstherapie kann ein stabiler Menstruationszyklus erreicht werden, der zu einer körperlichen und seelischen Nachreifung führt. Auch klimakterische Beschwerden können mit einer Hormonsubstitution behandelt werden. So kann eine Steigerung der Lebensqualität erreicht werden. Schon um die Langzeitfolgen eines Östrogenmangels zu vermeiden, ist eine Hormonsubstitution sinnvoll.

Um eine Reduktion der Ovarienbelastung zu erreichen, kann vor der Radiotherapie eine Verlagerung der Ovarien nach medial hinter den Uterus oder nach lateral in Richtung der Darmbeinschaufeln durchgeführt werden. Zur Lokalisation bei der Bestrahlungsplanung und Simulation markiert der Operateur die Ovarien mit Metallclips. Trotz Ovaropexie ist es möglich, dass die Ovarien Dosen erhalten, die zu einer Schädigung der Ovarialfunktion führen. Umstritten ist auch, inwieweit eine Ovaropexie bei der Induktion der Ovarialinsuffizienz beteiligt ist.

Diese retrospektive Analyse untersucht, ob ein Unterschied in der Entwicklung einer Ovarialinsuffizienz besteht, wenn beide Ovarien sicher im Bestrahlungsfeld liegen, mindestens ein Ovar fraglich oder mindestens ein Ovar sicher nicht im Bestrahlungsfeld liegt.

Dazu wurden 55 Patientinnen, die im Bereich des Beckens bestrahlt wurden, drei Gruppen zugeordnet. In die erste Gruppe wurden die Patientinnen eingeteilt, deren Ovarien beidseits sicher im Bestrahlungsfeld lagen oder bei denen eine einseitige Ovariectomie durchgeführt wurde und das kontralaterale Ovar sicher im Bestrahlungsfeld lag. In dieser Gruppe wurde die Dosis eruiert, die an die Ovarien gelangt ist. Der zweiten Gruppe wurden die Patientinnen zugeordnet, bei denen

entweder das eine Ovar sicher, das andere fraglich im Bestrahlungsfeld lag oder beide Ovarien fraglich im Bestrahlungsfeld lagen. Gruppe 3 umfasst die Patientinnen, bei denen beide Ovarien sicher nicht oder ein Ovar fraglich, das andere sicher nicht im Bestrahlungsfeld lagen. Außerdem wurden die Patientinnen in die dritte Gruppe eingeteilt, bei denen das eine Ovar sicher, das andere sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag. In Gruppe 2 und 3 wurden die Beckendosen eruiert. Bei 1 der 55 Patientinnen war anhand der Simulationsbilder nicht erhebbar, ob die Ovarien sicher, fraglich oder sicher nicht im Bestrahlungsfeld lagen. Diese Patientin konnte keiner Gruppe zugeordnet werden.

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, aufzuzeigen, welche Wirkungen eine Hormonsubstitution auslösen kann.

Außerdem wird untersucht, ob eine Ovaropexie das Auftreten einer Ovarialinsuffizienz verhindern kann oder ob eine Verlagerung der Ovarien ein Ovarialversagen induzieren kann.

Des Weiteren wird untersucht, inwieweit eine Chemotherapie zu einer Ovarialinsuffizienz führen kann.

VI.2 Gruppe 1

Eine Ovarialinsuffizienz trat bei 9 (56,3 %) der 16 Patientinnen auf, deren Ovarien entweder beidseits sicher im Bestrahlungsfeld lagen oder die eine einseitige Ovariectomie erhielten und das kontralaterale Ovar sicher im Bestrahlungsfeld lag. Bei 6 Patientinnen (37,5 %) konnte keine Aussage über die Ovarialfunktion getroffen werden.

Bei 2 Patientinnen ist eine Aussage nicht möglich, da keine Angaben über Hormonspiegel, Hormonsubstitution oder postmenopausale Symptome vorliegen. Eine persönliche Kontaktaufnahme war nicht möglich, da die eine Patientin verstorben, die andere ins Ausland verzogen ist. Bei 2 Patientinnen kann noch keine Aussage über die Ovarialfunktion getroffen werden, da sie zum jetzigen Zeitpunkt erst 9 beziehungsweise

10 Jahre alt sind. 1 Patientin leidet unter dem Ullrich-Turner-Syndrom, das sich unter anderem durch eine Gonadendysgenese mit hypergonadotropem Hypogonadismus auszeichnet. Folglich ist nicht abzugrenzen, ob das Ullrich-Turner-Syndrom alleine oder die Radiotherapie zusätzlich zu einer Ovarialschädigung geführt hat. Bei 1 Patientin ist lediglich die Information vorhanden, dass sie eine Hormonsubstitution erhält. Der Grund für die Hormonsubstitution, Hormonspiegel oder eine Angabe über postmenopausale Symptome liegen nicht vor. Die Patientin selbst war nicht zu kontaktieren.

Lediglich 1 der 16 Patientinnen (6,3 %) hat kein Ovarialversagen. Diese Patientin hat keine Ovaropexie erhalten. Die Ovarialdosen der 9 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz reichen von 15-60 Gy. Die Patientin ohne Ovarialversagen erhielt eine Ovarialdosis von 15 Gy.

Wallace et al. untersuchten 19 Patientinnen, die in der Kindheit eine abdominelle Bestrahlung von 30 Gy erhielten. Bei allen Mädchen lagen die Ovarien im Bestrahlungsfeld. Bei 18 der 19 Patientinnen traten ovarielle Funktionsstörungen auf [75]. Shalet und Mitarbeiter stellten fest, dass von 16 Patientinnen, die sich einer Radiotherapie des Gesamtabdomens mit 20-30 Gy unterzogen, jede ein Ovarialversagen aufwies [69]. Stillman et al. fanden heraus, dass bei 17 von 25 Patientinnen, die jünger als 17 Jahre alt waren und deren Ovarien die volle Bestrahlungsdosis von 12-15 Gy erhielten, eine Ovarialinsuffizienz auftrat [70].

Die Ergebnisse der Gruppe 1 in dieser Studie sind vergleichbar mit denen aus der Literatur. Patientinnen, deren Ovarien sicher im Bestrahlungsfeld liegen oder bei denen nach einseitiger Ovariectomie das kontralaterale Ovar die volle Bestrahlungsdosis erhält, haben ein hohes Risiko, nach der Radiotherapie unter einer Ovarialinsuffizienz zu leiden. Dies traf für alle Patientinnen zu, die eine Ovarialdosis von mehr als 20 Gy erhielten und für 2 der 3 Patientinnen, die mit einer Dosis zwischen 15 und 20 Gy bestrahlt wurden.

VI.3 Gruppe 2

Eine Ovarialinsuffizienz trat bei 7 (50 %) der 14 Patientinnen auf, bei denen entweder das eine Ovar sicher, das andere fraglich im Bestrahlungsfeld lag oder beide Ovarien fraglich im Bestrahlungsfeld lagen.

Der Gruppe 2 wurden beispielsweise Patientinnen zugeordnet, die eine Bestrahlung mit einem umgekehrten Y-Feld erhielten. Dass bei 88,9 % der eruierten Patientinnen in dieser Gruppe eine Ovarialinsuffizienz aufgetreten ist, könnte dadurch erklärt werden, dass ein Teil der Ovarien, die anhand der Simulationsbilder als fraglich im Bestrahlungsfeld liegend eingestuft wurden, tatsächlich im Bestrahlungsfeld lagen. Mit Hilfe der Simulationsbilder konnte bei diesen Patientinnen nicht eindeutig geklärt werden, ob das Ovar oder gegebenenfalls auch die Ovarien sicher im Bestrahlungsfeld lagen, so dass sie als Patientinnen der Gruppe 2 eingestuft wurden. Patientinnen, bei denen eine Bestrahlung mit einem umgekehrten Y-Feld erfolgte, haben zum Beispiel eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ovarien im Bestrahlungsfeld lagen.

Wie in Gruppe 1 ist bei 6 Patientinnen (42,9 %) keine Aussage über die Ovarialfunktion möglich.

Bei 4 Patientinnen ist eine Aussage nicht möglich, da keine Angaben über Hormonspiegel, Hormonsubstitution oder postmenopausale Symptome vorliegen. Eine persönliche Kontaktaufnahme war bei den Patientinnen nicht möglich, da sie entweder verstorben sind oder jetzt im Ausland leben. Bei der 5. der 6 Patientinnen liegt lediglich die Information vor, dass sie eine Hormonsubstitution erhält. Der Grund für die Hormonsubstitution, Hormonspiegel oder eine Angabe über postmenopausale Symptome liegen nicht vor. Die Patientin war selbst nicht zu kontaktieren, da sie verstorben ist. Bei der 6. Patientin ist nur die Angabe vorhanden, dass sie regelmäßige Periodenblutungen hat. Da regelmäßige Menstruationen auch bei Patientinnen mit hypergonadotropem Hypogonadismus durch eine Hormonsubstitution hervorgerufen werden können, kann nicht beurteilt werden, ob die Patientin regelmäßige Periodenblutungen aufgrund einer Hormonsubstitution oder intakten Ovarialfunktion hat. Hormonspiegel oder eine Information über eine Hormonsubstitution sind nicht

vorhanden. Da die Patientin inzwischen ins Ausland verzogen ist, war sie selbst nicht zu kontaktieren.

Nur 1 der 14 Patientinnen (7,1 %) hat kein Ovarialversagen. Auch bei dieser Patientin wurde keine Ovaropexie durchgeführt. Die Bestrahlungsdosen, die im Bereich des Beckens appliziert wurden, liegen bei den 7 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz zwischen 38 und 55,8 Gy. Die Patientin ohne Ovarialversagen erhielt eine Bestrahlungsdosis von 45 Gy. Die Ergebnisse der Gruppe 2 unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Gruppe 1. Auch die Patientinnen, die der Gruppe 2 zugeordnet sind, haben ein erhöhtes Risiko, nach der Radiatio ein Ovarialversagen zu erleiden.

VI.4 Gruppe 3

Ein Ovarialversagen trat bei 9 (37,5 %) der 24 Patientinnen auf, bei denen mindestens ein Ovar sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag. 10 Patientinnen (41,7 %) erlitten kein Ovarialversagen, bei 5 Patientinnen (20,8 %) ist keine Aussage über die Ovarialfunktion möglich.

Bei 4 Patientinnen ist eine Aussage nicht möglich, da keine Angaben über Hormonspiegel, Hormonsubstitution oder postmenopausale Symptome vorliegen. Die Patientinnen waren selbst nicht zu kontaktieren. Bei 1 Patientin kann noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Ovarialfunktion intakt ist, da sie zum jetzigen Zeitpunkt erst 12 Jahre alt ist.

Bei 8 der 9 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz reichen die Bestrahlungsdosen, die im Bereich des Beckens appliziert wurden, von 20 bis 54,4 Gy. Bei 1 Patientin ist die Bestrahlungsdosis unbekannt. Die Patientinnen ohne Ovarialversagen erhielten im Beckenbereich applizierte Bestrahlungsdosen von 12 bis 32 Gy.

Stillman et al. stellten fest, dass keine von 34 Patientinnen mit einer Ovarialdosis von 0,5 bis 1,5 Gy und einem Ovar außerhalb des Bestrahlungsfeldes ovarielle Funktionsstörungen hatte [70].

Obwohl die Patientinnen der Gruppe 3 in dieser Studie höhere Bestrahlungsdosen als die von Stillman et al. untersuchten 34 Patientinnen erhielten, ist es auffällig, dass zwar bei 9 Patientinnen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, aber 10 Patientinnen in dieser Gruppe kein Ovarialversagen aufweisen. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 trat jeweils nur bei 1 Patientin keine Ovarialinsuffizienz auf. Daraus kann geschlossen werden, dass ein geringeres Risiko eines Ovarialversagens besteht, wenn mindestens ein Ovar nicht im Bestrahlungsfeld liegt. Da aber bei 9 Patientinnen der Gruppe 3 eine Ovarialinsuffizienz auftrat, kann eine Schädigung der Ovarialfunktion nicht völlig ausgeschlossen werden.

7 Patientinnen der Gruppe 3 erhielten eine Ovaropexie. 4 der 7 Patientinnen weisen eine Ovarialinsuffizienz auf, bei 3 Patientinnen trat keine Ovarialschädigung ein. In Kapitel VI.6 wird näher darauf eingegangen, dass bei den 4 Patientinnen eine Ovarialinsuffizienz infolge der Ovaropexie nicht auszuschließen ist.

8 der 9 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz erhielten eine Chemotherapie. In Kapitel VI.7 wird beschrieben, dass bei 5 der 8 Patientinnen ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen nicht ausgeschlossen werden kann.

VI.5 Hormonsubstitution

Bei der Pubertas tarda wird das Mädchen, sobald es älter als 13 Jahre ist und sonst keine Zeichen einer beginnenden Pubertät zu erkennen sind, mit niedrigen Östrogendosen in Sequenz mit Gestagenen behandelt [44].

Jede der 9 Patientinnen der Gruppe 1, bei denen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, erhielt eine Hormonsubstitution. Die Patientinnen litten posttherapeutisch unter sekundärer Amenorrhoe, postmenopausalen Symptomen oder dem Nichteinsetzen der Periode. Bei 3 der 9 Patientinnen traten infolge der Hormonsubstitution Periodenblutungen ein. Bei der 4. der 9 Patientinnen, die posttherapeutisch unter sekundärer Amenorrhoe litt, erfolgen unter Hormonsubstitution regelmäßige Menstruationen. Die 5. Patientin leidet

unter postmenopausalen Symptomen bei Auslassen der Hormonsubstitution. Bei 3 Patientinnen sind keine Angaben über Periodenblutungen vorhanden. Bei 1 Patientin ist trotz Hormonsubstitution keine Regelblutung aufgetreten.

Bei 3 der 7 Patientinnen der Gruppe 2, bei denen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, liegt die Angabe vor, dass sie eine Hormonsubstitution erhielten. Bei 2 der 3 Patientinnen sind keine Informationen über Periodenblutungen vorhanden. 1 der 3 Patientinnen hat infolge der Hormonsubstitution regelmäßige Menstruationen.

Bei 2 der 9 Patientinnen der Gruppe 3, bei denen ein Ovarialversagen auftrat, ist die Information vorhanden, dass eine Hormonsubstitution erfolgte. Bei 1 Patientin treten bei Absetzen der Hormonsubstitution Amenorrhoe und Hitzewallungen auf. Bei der anderen Patientin, die posttherapeutisch unter einer sekundären Amenorrhoe und Hitzewallungen litt, sind unregelmäßige Menstruationen eingetreten.

Die Ergebnisse der Gruppen 1, 2 und 3 ergeben, dass sowohl bei der Pubertas tarda als auch bei der Klimax praecox der Versuch einer Hormonsubstitution unternommen werden sollte, da die Möglichkeit besteht, einen regelrechten Menstruationszyklus aufzubauen.

Hinzu kommt, dass Patientinnen mit einer Pubertas tarda ein erheblich erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Osteoporose haben. Schon aus diesem Grund erscheint eine Hormonsubstitution sinnvoll [60, 61].

VI.6 Ovaropexie

10 der 55 Patientinnen erhielten eine Ovaropexie. 3 der 10 Patientinnen sind der Gruppe 1 zugeordnet.

Bei jeder der 3 Patientinnen wurde eine Verlagerung beider Ovarien durchgeführt. Bei der 1. und 2. der 3 Patientinnen kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Ovarialfunktion intakt ist, weil weder Haus- oder Kinderärzte noch die Krankenakten eine Auskunft über Hormonspiegel, Hormonsubstitution oder postmenopausale

Symptome geben. Da 1 Patientin verstorben und die andere ins Ausland verzogen ist, war eine persönliche Kontaktaufnahme nicht möglich.

Bei der 3. der 3 Patientinnen, die eine beidseitige Ovaropexie haben durchführen lassen und der Gruppe 1 zugeordnet sind, trat posttherapeutisch eine Ovarialinsuffizienz auf. Das Ovarialversagen wurde aufgrund postmenopausaler Gonadotropinspiegel neben niedrigen Östradiolwerten festgestellt. Erst unter der Therapie mit Trisequens® (Estradiol + Norethisteron) ist eine regelmäßige Periodenblutung eingetreten. Des Weiteren leidet die Patientin unter Osteoporose.

Husseinzadeh et al. stellten fest, dass eine Ovarialverlagerung per Laparatomie mit einem Erhalt der Ovarialfunktion bei 83 % der Patientinnen einhergeht, die eine Radiatio im Bereich des Beckens erhielten [38]. Eine Ovaropexie mittels Laparotomie hat einen großen Abdominalschnitt, einen langen Krankenhausaufenthalt und ein erhöhtes Risiko für Adhäsionen und intestinale Obstruktionen zur Folge.

Bisharah und Mitarbeiter fanden heraus, dass bei 39 von 44 Frauen unter 40 Jahren, bei denen eine laparoskopische Ovarialverlagerung durchgeführt wurde, die Ovarialfunktion erhalten wurde [4].

Eine laterale Ovarialverlagerung ist effektiver als eine mediale Verlagerung der Ovarien hinter den Uterus [26, 28].

Tulandi und Al-Took beschrieben eine Verlagerung der Ovarien nach lateral anterior in Höhe der Spinae iliacae anteriores superiores ohne Durchtrennung des Eileiters. Bei der Patientin, die eine hohe Dosis Beckenbestrahlung erhielt, wurde der Menstruationszyklus nie unterbrochen. Die Patientin wurde zwei Jahre nach der Operation schwanger und entband ein gesundes Kind [74].

Bei einer Bestrahlung mit einem umgekehrten Y-Feld führt eine mediale Verlagerung zu Ovarialdosen von 8 %-10 % der Beckenbestrahlung. Eine laterale Verlagerung der Ovarien resultiert in Ovarialdosen von 4 %-5 % der Beckenbestrahlung [32, 46, 71].

Die Ovarien sollten oberhalb des Beckenrandes und sicher mit dem Peritoneum vernäht werden, um zu verhindern, dass sie wieder zurück in die Beckenhöhle gelangen. Nach einer Ovaropexie sollte die Lage der Ovarien mittels abdominaler und vaginaler Sonographie beurteilt werden [4].

Morice et al. untersuchten Komplikationen einer Ovarialverlagerung bei 95 Frauen zwischen 21 und 42 Jahren, die an einem Zervixkarzinom erkrankt waren. 22 der 95 Patientinnen entwickelten infolge der Ovaropexie benigne Ovarialzysten. Die Zysten wurden per Sonographie diagnostiziert. Eine Sonographie wurde routinemäßig durchgeführt, wenn die Patientin über Abdominalschmerzen klagte. 19 Patientinnen wurden erfolgreich mit einem Antikonzeptivum behandelt. 3 Frauen benötigten eine operative Behandlung. 3 der 95 Patientinnen hatten chronische Abdominalschmerzen auf der Seite des verlagerten Ovars ohne Nachweis einer Zyste. 1 der 95 Frauen musste wegen einer mechanischen Darmobstruktion operativ behandelt werden. Die Obstruktion war auf Adhäsionen zwischen dem Omentum und dem verlagerten Ovar zurückzuführen. Morice et al. stellten bei 1 Patientin eine Metastasierung in das verlagerte Ovar fest [53].

Auch Anderson et al. berichteten über eine Metastasierung in das verlagerte Ovar einer Patientin mit Zervixkarzinom. Die Rate einer ovariellen Metastasierung nach einer Ovaropexie ist gering [1].

Als Folge einer Ovaropexie können Adhäsionen im Operationsgebiet mit Tubenverklebungen auftreten. Eine operativ verursachte Gefäßläsion kann eine ovarielle Dystrophie oder Atrophie nach sich ziehen [26, 50].

Feeney et al. stellten fest, dass eine laterale Ovarialverlagerung nur bei 50 % der Patientinnen, die nach einer radikalen Hysterektomie eine Beckenbestrahlung erhielten, eine Schädigung der Ovarialfunktion verhindert. Wenn eine laterale Verlagerung der Ovarien ineffektiv ist, resultiert das Ovarialversagen aus einer chronischen Gefäßläsion, entweder infolge der operativen Technik oder der Strahlenexposition des Gefäßstiels [25].

Bei der Patientin, bei der trotz einer beidseitigen Ovaropexie eine Ovarialinsuffizienz aufgetreten ist, ist anhand der Simulationsbilder zu erkennen, dass beide Ovarien sicher

im Bestrahlungsfeld liegen. Daher ist zu vermuten, dass die Ovarien nach der Ovaropexie ihre Lage verändert haben oder keine günstigere Verlagerung möglich war, so dass die Ovarien die volle Dosis von 30 Gy erhalten haben. Die Osteoporose, unter der die Patientin posttherapeutisch leidet, kann durch die Ovarialinsuffizienz, die mit Östrogenmangel einhergeht, verursacht sein.

Da infolge einer Ovaropexie Tubenverklebungen und Gefäßläsionen mit ovarieller Dystrophie oder Atrophie auftreten können, besteht auch die Möglichkeit, dass die Ovarialverlagerung selbst zu einer Schädigung der Ovarialfunktion geführt hat.

Ein anderer oder auch zusätzlicher Grund für die aufgetretene Ovarialinsuffizienz könnte die applizierte Chemotherapie sein. In Kapitel VI.7 wird darauf eingegangen, dass bei der Patientin eine Beteiligung der Chemotherapie an der Ovarialinsuffizienz nicht auszuschließen ist.

7 der 10 Patientinnen, die eine Ovaropexie haben durchführen lassen, sind der Gruppe 3 zugeordnet. Bei 3 der 7 Patientinnen ist keine Ovarialinsuffizienz aufgetreten.

Die 1. der 3 Patientinnen wurde als nicht ovarialinsuffizient eingestuft, da sämtliche Hormonwerte im Normbereich liegen. Bei der Patientin erfolgte eine Hormonsubstitution lediglich zur Kontrazeption. Bei der Patientin wurde eine Ovaropexie rechts durchgeführt. Nach der Ovaropexie erfolgte die Radiatio, bei der trotz durchgeführter Ovaropexie rechts das rechte Ovar sicher, das linke sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag. Die Bestrahlungsdosis, die im Bereich des Beckens appliziert wurde, betrug 25 Gy.

Bei der 2. der 3 Patientinnen liegt die Angabe vor, dass sie 3 Jahre und 7 Monate nach der Radiotherapie 1 Tochter bekommen hat. Außerdem wurden bei dieser Patientin Hormonspiegel gemessen, die allesamt im Normbereich lagen. Diese Patientin erhielt eine beidseitige Ovaropexie. Nach der Ovaropexie fand die Radiotherapie statt, bei der das rechte Ovar sicher nicht, das linke fraglich im Bestrahlungsfeld lag. Die Bestrahlungsdosis, die im Bereich des Beckens appliziert wurde, betrug 25 Gy.

Die 3. Patientin hat einerseits normogonadotrope Werte, andererseits ist zusätzlich die Information vorhanden, dass sie regelmäßige Periodenblutungen hat. Angaben über eine Hormonsubstitution liegen nicht vor. Bei der Patientin wurde eine Ovaropexie rechts

durchgeführt. Nach der Ovaropexie erfolgte die Bestrahlung, bei der das rechte Ovar sicher nicht, das linke sicher im Bestrahlungsfeld lag. Die Bestrahlungsdosis, die im Bereich des Beckens appliziert wurde, betrug 30,6 Gy.

4 der 7 Patientinnen der Gruppe 3, bei denen eine Ovaropexie durchgeführt wurde, weisen eine Ovarialinsuffizienz auf. Die Ovarialinsuffizienz wurde bei 3 der 4 Patientinnen aufgrund postmenopausaler Gonadotropinspiegel neben niedrigen Östradiolwerten festgestellt.

Lediglich bei 1 der 3 Patientinnen erfolgte eine Hormonsubstitution. Die Patientin erhielt Cycloprogyнова® (Estradiol + Norgestrel) und Clinovir® (Medroxyprogesteron), nachdem sie 2 Monate nach Beginn der Radiatio eine sekundäre Amenorrhoe und Hitzewallungen entwickelte. Bei der Patientin wurden beide Ovarien lateral an der Beckenwand fixiert. Nach der Ovaropexie erfolgte die Radiotherapie, bei der das rechte Ovar sicher, das linke sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag. Die Bestrahlungsdosis, die im Beckenbereich appliziert wurde, betrug 45 Gy. Da bei der Patientin schon kurz nach der Radiatio im Beckenbereich eine Hormonsubstitution aufgrund postmenopausaler Beschwerden erfolgte, ist eine Ovarialinsuffizienz infolge der Chemotherapie, die die Patientin erst zwei Jahre nach der Bestrahlung erhielt, auszuschließen. Eine Schädigung des linken Ovars durch die Ovaropexie ist nicht auszuschließen.

Bei 1 der 3 Patientinnen, bei denen aufgrund der Hormonspiegel eine Ovarialinsuffizienz diagnostiziert wurde, wurden beide Ovarien lateral an die Beckenwand fixiert. Nach der Ovaropexie wurde eine Radiotherapie durchgeführt, bei der das rechte Ovar sicher nicht, das linke sicher im Bestrahlungsfeld lag. Die Bestrahlungsdosis, die im Beckenbereich appliziert wurde, betrug 50 Gy. Im Anschluss an die Radiotherapie entwickelte die Patientin eine sekundäre Amenorrhoe. Die Hormonspiegel wiesen einen hypergonadotropen Hypogonadismus auf. Bei der Patientin erfolgte eine Chemotherapie zwei Jahre vor der Radiatio. Nach der Chemotherapie waren keine Zeichen einer Ovarialinsuffizienz vorhanden. Die Patientin erhielt erst zwei Jahre nach der Bestrahlung noch einmal eine Chemotherapie. Somit kann eine chemotherapieinduzierte Ovarialinsuffizienz ausgeschlossen werden. Bei der

Patientin besteht auch die Möglichkeit, dass die Ovarialverlagerung selbst zu einer Schädigung der Ovarialfunktion geführt hat.

Bei der 3. der 3 Patientinnen, bei denen mittels der Hormonspiegel eine Ovarialinsuffizienz festgestellt wurde, erfolgte eine Ovaropexie links. Bei der Bestrahlung im Beckenbereich lag das rechte Ovar fraglich, das linke sicher nicht im Bestrahlungsfeld. Die Bestrahlungsdosis, die im Beckenbereich appliziert wurde, betrug 20 Gy. Sechs Monate vor der Bestrahlung erfolgte bei der Patientin eine Chemotherapie. Demnach könnte die Ovarialinsuffizienz chemotherapieinduziert sein. In Kapitel VI. 7 wird näher darauf eingegangen, dass ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen bei dieser Patientin unwahrscheinlich ist. Da erst einen Monat nach Beginn der Radiatio die Ovaropexie durchgeführt wurde, besteht die Möglichkeit, dass schon vor der Ovaropexie eine Ovarialschädigung stattgefunden hat. Die Ovaropexie hat zwar dazu geführt, dass das linke Ovar aus dem Bestrahlungsfeld genommen wurde, das rechte Ovar lag dennoch fraglich im Bestrahlungsfeld und eine Ovarialschädigung infolge der Ovaropexie ist auch nicht auszuschließen.

Bei 1 der 4 Patientinnen, bei denen eine Ovarialinsuffizienz auftrat, wurde das Ovarialversagen aufgrund einer posttherapeutisch eingetretenen sekundären Amenorrhoe diagnostiziert. Bei der Patientin erfolgt eine Hormonsubstitution mit dem Antikonzeptivum Ovanon®. Bei Absetzen der Hormonsubstitution treten Amenorrhoe und Hitzewallungen auf. Bei der Patientin wurden beide Ovarien medial hinter den Uterus verlagert. Nach der Ovaropexie wurde eine Radiotherapie im Bereich des Beckens durchgeführt, bei der das rechte Ovar sicher, das linke sicher nicht im Bestrahlungsfeld lag. Die Bestrahlungsdosis, die im Beckenbereich appliziert wurde, betrug 25 Gy. Die Patientin erhielt keine Chemotherapie. Auch bei dieser Patientin ist an eine Schädigung des linken Ovars durch die Ovaropexie zu denken.

Da bei 3 der 7 Patientinnen, die eine Ovaropexie erhielten, keine Ovarialinsuffizienz auftrat, kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass durch eine Ovaropexie die Möglichkeit besteht, das Auftreten einer Ovarialinsuffizienz zu verhindern. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, dass lediglich bei 7 Patientinnen der Gruppe 3 eine Ovaropexie durchgeführt wurde.

Dass trotz einer Ovaropexie ein Ovar im Bestrahlungsfeld liegt, kann im allgemeinen auch daran liegen, dass eine optimale Verlagerung operativ nicht möglich war.

VI.7 Chemotherapie

Eine Schädigung der Ovarialfunktion infolge einer Chemotherapie hängt vom Alter der Patientin, der Chemotherapiedosis, vom Chemotherapeutikum und einer möglichen kombinierten Radiotherapie ab. Die Empfindlichkeit der Ovarien gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika nimmt im Verlauf des fertilen Lebensabschnitts zu, da die Anzahl der Primordialfollikel physiologischerweise abnimmt.

Chapman et al. stellten bei 84 % der Frauen, die älter als 30 Jahre alt waren, zur Zeit der Therapie ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen fest – im Vergleich zu 31 % der Frauen, die jünger als 30 Jahre alt waren [11].

Cyclophosphamid, Stickstofflost-Derivate, Vinblastin und Busulfan können eine Schädigung der Ovarialfunktion nach sich ziehen [29, 36, 49]. Die Ovarialfunktion erwachsener Frauen ist zum Beispiel weniger resistent gegenüber hohen Dosen Cyclophosphamid als die präpubertaler Mädchen [43].

Horning et al. untersuchten die Reproduktionsfähigkeit von 103 Frauen im Alter zwischen 13 und 40 Jahren, die wegen eines Morbus Hodgkin eine totale lymphatische Bestrahlung (TLI) alleine, eine kombinierte Chemotherapie oder eine TLI mit Chemotherapie erhielten. 29 der 34 Frauen, die sich einer Chemotherapie mit dem MOP(P) (Mustargen, Oncovin (Vincristin), Procarbazin, Prednison)- beziehungsweise PAVe (Procarbazin, L-Phenylalaninmustard, Vinblastin)-Schema ohne Beckenbestrahlung unterzogen, hatten im Anschluss Menstruationen. 19 Frauen hatten regelmäßige, 10 unregelmäßige Periodenblutungen. Von den Patientinnen, bei denen zusätzlich zur Chemotherapie eine Radiotherapie erfolgte, hatten 52 % Amenorrhoe und 28 % menstruelle Unregelmäßigkeiten. Menopausale Symptome traten bei 6 der 19 Patientinnen auf, die sich ausschließlich einer Radiotherapie unterzogen [36].

Donaldson und Kaplan stellten fest, dass 22 von 25 Mädchen, die wegen eines Hodgkin-Lymphoms kombiniert chemo- und radiotherapiert wurden, regelmäßige Menstruationen behielten [21].

Die Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms mit MVPP (Nitrogenmustard, Vinblastin, Procarbazin, Prednison), COPP (Cyclophosphamid, Oncovin (Vincristin), Procarbazin, Prednison) und ChlVPP (Chlorambucil, Vinblastin, Procarbazin, Prednison) geht mit einem Ovarialversagen von 38 % bis 57 % der Patienten einher [7, 41, 49, 77].

Hohe Dosen Cyclophosphamid, Melphalan oder BEAM (BCNU, Melphalan, Etoposid, Cytarabin) verursachen ebenfalls eine Ovarialinsuffizienz [14]. Langzeitstudien zeigten, dass eine Behandlung mit Cyclophosphamid alleine bei der Mehrheit der Frauen eine transitorische Amenorrhoe hervorruft [62].

Nach einer Standard-MOPP-Chemotherapie weisen zwischen 40 %-80 % der Frauen eine ovarielle Dysfunktion auf [13, 54, 66, 76, 77, 78]. Vergleichbare gonadale Schäden treten auch nach Therapie mit dem COPP- oder dem alternierenden COPP/ABVD-Regime auf [40, 41].

Bokemeyer stellte fest, dass in der Therapie des Morbus Hodgkin der Einsatz von Procarbazin das größte Risiko für gonadale Schäden darstellt [6].

Brämwig und Mitarbeiter stellten fest, dass Patientinnen, die aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms ausschließlich eine Chemotherapie mit OPPA/COPP behandelt wurden, keine Störungen der Ovarialfunktion aufwiesen [8].

Eine gonadotoxische Wirkung alkylierender Chemotherapeutika ist bei Mädchen wesentlich seltener als bei Jungen [47, 58]. Die Gonadentoxizität der Alkylantien wie beispielsweise Ifosfamid ist dosisabhängig [9, 56]. Männliche Gonaden sind chemotherapieempfindlicher als weibliche. Obwohl eine chemotherapiebedingte Toxizität an den Ovarien weniger ausgeprägt ist, werden doch nach hohen Alkylantiendosen Funktionsstörungen beobachtet.

Green stellte fest, dass die Fertilität jüngerer Frauen nach einer Chemotherapie mit dem MOPP-Schema nicht beeinträchtigt ist, unabhängig von der Anzahl der Zyklen. Eine Chemotherapie mit MVPP hat eine höhere Wahrscheinlichkeit ein Ovarialversagen zu verursachen [29]. Chapman et al. untersuchten 41 mit MVPP behandelte Frauen, von denen nur 17 % eine normale Ovarialfunktion hatten [11].

In Kapitel VI. 6 wurde eine Patientin der Gruppe 1 beschrieben, bei der trotz einer beidseitigen Ovaropexie eine Ovarialinsuffizienz auftrat. Nach der Verlagerung der Ovarien wurde eine Radiotherapie durchgeführt, bei der beide Ovarien sicher im Bestrahlungsfeld lagen. Die Patientin erhielt eine Chemotherapie mit OPPA/COPP sowie Ifosfamid, Etoposid, Gemtacin, BEAM und CCNU. Zum Zeitpunkt der Chemotherapie war die Patientin 6 Jahre alt. Brämwig et al. [8] fanden heraus, dass eine Chemotherapie mit OPPA/COPP ohne Radiotherapie keine Schädigung der Ovarialfunktion verursacht, so dass bei dieser Patientin die Chemotherapie alleine wahrscheinlich nicht zur Ovarialinsuffizienz geführt hat. Die Ovarialfunktion präpubertaler Mädchen ist zudem resistenter gegenüber einer Chemotherapie als die Erwachsener. Da die Dosen der Chemotherapeutika nicht angegeben sind und unter anderem BEAM gonadotoxisch ist, ist eine Beteiligung der Chemotherapie an der Ovarialinsuffizienz nicht auszuschließen.

Bei 1 Patientin der Gruppe 3, die eine Ovaropexie links durchführen ließ, trat eine Ovarialinsuffizienz auf. Wie in Kapitel VI.6 beschrieben erfolgte die Ovaropexie erst einen Monat nach Beginn der Radiotherapie. Nach der Ovaropexie lag das rechte Ovar fraglich, das linke sicher nicht im Bestrahlungsfeld. Die Patientin erhielt eine Chemotherapie mit OPPA/COPP. Das Mädchen war zum Zeitpunkt der Chemotherapie 9 Jahre alt. Daraus ergibt sich, dass ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen unwahrscheinlich ist.

Eine Ovarialinsuffizienz trat bei 9 der 16 Patientinnen auf, die der Gruppe 1 zugeordnet sind. 7 dieser 9 Patientinnen erhielten zusätzlich zur Radiatio eine Chemotherapie. Unter den 7 Patientinnen befindet sich auch die Patientin, bei der eine beidseitige

Ovaropexie durchgeführt wurde. Ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen wurde als unwahrscheinlich eingeschätzt, konnte aber nicht völlig ausgeschlossen werden.

Bei der 2. der 7 Patientinnen erfolgte eine Chemotherapie mit Vincristin, Cyclophosphamid und Procarbazin. Bei der Patientin liegt die Angabe vor, dass sie im Anschluss an die Radiatio unter sekundärer Amenorrhoe litt und aufgrund dessen eine Hormonsubstitution erhält. Die Chemotherapie erfolgte erst fünf Jahre nach der Bestrahlung wegen eines Rezidivs. Eine chemotherapieinduzierte Ovarialinsuffizienz ist somit auszuschließen. Zu beachten ist, dass Procarbazin und Cyclophosphamid zwar gonadotoxisch sind, die Gonadotoxizität aber bei Mädchen geringer als bei Jungen und dosis- sowie altersabhängig ist.

Die 3. und 4. der 7 Patientinnen haben lediglich Ifosfamid als potentiell gonadotoxisches Chemotherapeutikum erhalten, die 5. Patientin Cyclophosphamid (einmalig) und Ifosfamid. Da keine Dosisangaben der Chemotherapeutika vorhanden sind, kann ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen nicht ganz ausgeschlossen werden. Da aber bei 1 Patientin beide Ovarien im Bestrahlungsfeld lagen und bei 2 Patientinnen jeweils ein Ovar entfernt wurde und das kontralaterale Ovar sicher im Bestrahlungsfeld lag, ist anzunehmen, dass die Radiotherapie eine Ovarialinsuffizienz verursacht hat. Die 3 Patientinnen wurden mit 25 Gy, 32 Gy und 60 Gy bestrahlt. Die Chemotherapien könnten dabei einen additiven Effekt gehabt haben.

Bei der 6. und 7. der 7 Patientinnen ist eine Ovarialinsuffizienz infolge der Radiotherapie aufgetreten. Beide Patientinnen haben keine Chemotherapeutika erhalten, die gonadotoxisch wirken.

Bei 1 der 16 Patientinnen, die in die Gruppe 1 eingeteilt sind, ist keine Ovarialinsuffizienz aufgetreten. Die Patientin erhielt eine Chemotherapie mit COPP/ABVD. Damit wird noch einmal unterstrichen, dass OPPA/COPP keine Störung der Ovarialinsuffizienz hervorruft.

Bei 7 der 14 Patientinnen, die der Gruppe 2 zugeordnet sind, ist eine Ovarialinsuffizienz aufgetreten. Jede der 7 Patientinnen hat eine Chemotherapie erhalten.

Bei der 1. Patientin, deren Ovarien beidseits fraglich im Bestrahlungsfeld lagen, liegt die Angabe vor, dass im Anschluss an die Chemotherapie eine sekundäre Amenorrhoe aufgetreten ist. Die Patientin hat unter anderem die Alkylantien Melphalan und Ifosfamid erhalten, die in hoher Dosierung gonadotoxisch wirken können.

Bei der 2. der 7 Patientinnen liegt die Information vor, dass sie im Anschluss an die Bestrahlung amenorrhoeisch geworden ist. Die Chemotherapie fand erst drei Jahre nach der Radiatio statt.

Die 3., 4. und 5. der 7 Patientinnen erhielten zusätzlich zur Radiotherapie lediglich Ifosfamid als potentiell gonadotoxisches Chemotherapeutikum, die 6. und 7. Patientin Cyclophosphamid und Ifosfamid. Da keine Dosisangaben der Chemotherapeutika vorliegen, kann ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen nicht ausgeschlossen werden. Die Ovarialinsuffizienz, die bei den 5 Patientinnen aufgetreten ist, kann durch die Bestrahlung alleine, die Chemotherapie oder durch die Radiatio mit Chemotherapie induziert worden sein.

Bei 1 der 14 Patientinnen, die der Gruppe 2 zugeordnet sind, ist keine Ovarialinsuffizienz aufgetreten. Die Patientin wurde unter anderem mit Ifosfamid behandelt.

Bei 9 von 24 Patientinnen, die in die Gruppe 3 eingeteilt sind, ist eine Ovarialinsuffizienz aufgetreten. 8 der 9 Patientinnen erhielten eine Chemotherapie. Unter den 8 Patientinnen befinden sich auch die in Kapitel VI.6 beschriebenen 3 Patientinnen, die trotz einer Ovaropexie ein Ovarialversagen erlitten. Bei der 1. und 2. der 3 Patientinnen wurde ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen ausgeschlossen. Bei der 3. der 3 Patientinnen wurde eine linksseitige Ovaropexie erst einen Monat nach Beginn der Radiotherapie durchgeführt, so dass schon vor der Verlagerung des Ovars eine Ovarialschädigung stattgefunden haben könnte. Bei der Radiatio lag das rechte Ovar fraglich, das linke sicher nicht im Bestrahlungsfeld. Da diese Patientin mit OPPA/COPP behandelt wurde, ist eine chemotherapieinduzierte Ovarialinsuffizienz auszuschließen.

Bei 5 der 8 Patientinnen kann ein chemotherapieinduziertes Ovarialversagen nicht ausgeschlossen werden, da 2 Patientinnen Cyclophosphamid und Ifosfamid, 1 Patientin Cyclophosphamid, 1 Patientin Ifosfamid und 1 Patientin Cyclophosphamid, Ifosfamid und Procarbazin erhalten haben. Die Ovarialinsuffizienz kann jeweils durch die Bestrahlung alleine, die Chemotherapie oder durch die Radiatio mit Chemotherapie induziert worden sein.

Bei 10 der 24 Patientinnen, die der Gruppe 3 zugeordnet sind, ist keine Ovarialinsuffizienz aufgetreten. 9 der 10 Patientinnen erhielten eine Chemotherapie. Bei 1 der 9 Patientinnen erfolgte keine Chemotherapie mit gonadotoxisch wirksamen Substanzen. 8 der 9 Patientinnen erhielten Chemotherapeutika, die eine Ovarialschädigung hätten hervorrufen können. Daraus ergibt sich, dass eine Behandlung mit potentiell gonadotoxisch wirkenden Chemotherapeutika nicht zwangsläufig zu einer Ovarialinsuffizienz führt.

VII. Literaturverzeichnis

- [1]Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 206-214
- [2]Arai Y, Kun LE, Brooks T, et al. Ewing's Sarcoma: Local tumor control and patterns of failure following limited volume radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1501-08
- [3]Bieler EU, Schnabel T, Knobel J. Persisting cyclic ovarian activity in cervical cancer after surgical transposition of the ovaries and pelvic irradiation. *Brit J Radiol* 1976; 49: 875-879
- [4]Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Feb; 188 (2): 367-370
- [5]Biti GP, Cimino G, Cartoni C, et al. Extended field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight year update of the Italian prospective randomized study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 378-382
- [6]Bokemeyer C. Late damage of curative oncologic therapy. Results of a patient sample with Hodgkin's disease and testicular tumors at the Hannover Medical School. *Med Klin* 1996 Apr 12; 91 Suppl 3: 60-67
- [7]Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, et al. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 1994; 68: 105
- [8]Brämswig JH, Heiermann E, Heimes U, Schlegel W, Hanker JP, Schellong G. Ovarian function in 63 girls treated for Hodgkin's disease (HD) according to the We44st-German DAL-HD-78 and DAL-HD-82 therapy study. *Med Pediat Oncol* 1989; 17: 344
- [9]Brämswig JH, Heimes U, Heiermann E, et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990; 65: 1298-1302
- [10]Chapman RM, Sutcliffe SB. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood* 1981; 58: 849-851
- [11]Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Cytotoxic-induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease. I. Hormone function. *JAMA* 1979; 242: 1877-1881

- [12]Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Cytotoxic-induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease. II. Effects on sexual function. *JAMA* 1979; 242: 1882-1884
- [13]Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease: a prospective study. *J Amer med Ass* 1981; 245: 1323-1328
- [14]Chatterjee R, Mills W, Katz M, et al. Prospective study of pituitary-gonadal function to evaluate short-term effects of ablative chemotherapy or total body irradiation with autologous or allogenic marrow transplantation in post-menarcheal female patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 511
- [15]Classe J, Mahe M, Moreau P, Rapp M, Maisonneuve H, Lemeval A, et al. Ovarian transposition by laparoscopy before radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83: 1420-1424
- [16]Clough KB, Goffinet F, Labib A, Renolleau C, Campana F, de la Rochefordiere A, et al. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. *Cancer* 1996; 77: 2638-2645
- [17]Coppes MJ, Tournade MF, Lemerle J, Weitzman S, Rey A, Burger D, Carli M., Voute PA. Preoperative care of infants with neuroblastoma. Results of SIOP 6. *Cancer* 1992; 69: 2721-2725
- [18]Covens A, Putten H, Fyles A, Leung P, Brien P, Murphy K, et al. Laparoscopic ovarian transposition. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 3: 177-182
- [19]Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors-a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts . *N Engl J Med* 1994; 331: 294-299
- [20]Dockhorn-Dworniczak B, Schafer KL, Dantcheva R, Blasius S, Winkelmann W, Strehl S, et al. Diagnostic value of the molecular genetic detection of the t(11; 22) translocation in Ewing's tumours. *Virchows Arch* 1994; 425: 107-112
- [21]Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 977-989
- [22]Donaldson SS, Whitaker S, Plowman N, et al. Stage I-II pediatric Hodgkin's disease: long term follow up demonstrates equivalent survival rates following different management schemes. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1128-1137

- [23]Dunst J, Jürgens H, Sauer R, et al. Radiation therapy in Ewing's Sarcoma: An update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 919-930
- [24]Fajardo LF. Pathology of radiation injury. New York: Masson Publishers 1982
- [25]Feeney DD, More DH, Look KY, Stehman FB, Sutton GP. The fate of the ovaries after radical hysterectomy and ovarian transposition. *Gynecol Oncol* 1995 Jan; 56 (1): 3-7
- [26]Gabriel DA, Bernard SA, Lambert J, Croom RD III. Oophoropexy and the management of Hodgkin's diseases. *Arch Surg* 1986; 121: 1083-1085
- [27]Girard J. Endocrine diagnosis in puberty-pathophysiologic bases. *Ther Umsch* 1994 May; 51 (5): 293-304
- [28]Grabenbauer GG, Grike P, Wildt C, Müller RG, Herbst M, Sauer R. Ovariopexy and the treatment of Hodgkin's disease. *Strahlenther Onkol* 1991 May; 167 (5): 273-276
- [29]Green DM. Fertility and pregnancy outcome after treatment for cancer in childhood or adolescence. *Oncologist* 1997; 2: 171-179
- [30]Green DM, Finkelstein JZ, Breslow NE, Beckwith JB. Remaining problems in the treatment of patients with Wilms' tumor. *Pediatr. Clin North Am* 1991; 38: 475-488
- [31]Grönroos M, Klemi P, Piironen O, Erkkola R, Nikkanen V, Ruotsalainen P. Ovarian function during and after curative intracavitary high dose-rate irradiation: steroidal output and morphology. *Europ J Obstet Gynec reprod Biol* 14 1982: 13-21
- [32]Haie-Meder C, Mlika-Cabanne N, Michel G, et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. *Int J Radiat Oncol Biol phys* 1993; 25: 419-424
- [33]Halperin, EC. Late effects of cancer treatment. In: *Pediatric radiation oncology*, 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins 1999: 480-484
- [34]Hancock SL, Hoppe R. Long term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Sem Radiat Oncol* 1996; 6: 225-242.
- [35]Hart R, Sawyer E, Magos A. Case report of ovarian transposition and review of literature. *Gynecol Endosc* 1999; 8: 51-54
- [36]Horning WJ, Hoppe RT, Kaplan HS, et al. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 1377-1382
- [37]Howard FM. Laparoscopic lateral ovarian transposition before radiation: treatment of Hodgkin's disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 5: 601-604

- [38]Husseinzadeh N, Nahhas WA, Velkley DE, Whitney CW, Mortel R. The preservation of ovarian function in young women undergoing pelvic irradiation therapy. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 373-379
- [39]Jones WH III. Cyclic histology and cytology of the genital tract. In: Jones HW III, Wentz AC, Burnett LS, eds. *Novak's textbook of gynecology*. Baltimore: Williams & Wilkins 1988
- [40]Kovacev M. Exterioration of ovaries under the skin of young women operated upon for cancer of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 756-759
- [41]Kreuser ED, Felsenberg D, Behles C, Seibt-Jung H, Mielcarek M, Diehl V, Dahmen H, Thiel E. Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1992 Sep; 3 Suppl 4: 105-110
- [42]Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, et al. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113: 260-266
- [43]Lange B, Littman P. Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983; 51: 1371-1377
- [44]Lauritzen C. Effects and side effects of estrogens and gestagens in pediatric and adolescent gynecology. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990 Oct; 138 (10): 651-655
- [45]Lee C, Lai Y, Soong Y, Lin T, Tang S. Laparoscopic ovariopexy before irradiation for medulloblastoma. *Hum Reprod* 1995; 2: 372-374
- [46]Le Floch O, Donaldson SS, Kaplan HS. Pregnancy following oophoropexy and total nodal irradiation in women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; 38: 2263-2268
- [47]Lentz R, Bergstein J, Steffes MW, Brown DR, Prem K, Michael AF, Vernier RL. Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J Pediatr* 1977 Sep; 91 (3): 385-394
- [48]Leporrier M, von Theobald P, Roffe JL, Mueller G. A new technique to protect ovarian function before pelvic irradiation. *Cancer* 1987; 60: 2201-2204
- [49]Mackie E, Radford M, Shalet S. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 24 – 28
- [50]Michel G, Lasser P, Casgaigne K, Apelbaum H, Genin J, Lacour J. Transposition ovarienne: Technique, indication, resultats. *Chirurgie* 1983: 55-60

- [51]Montgomery BT, Kelalis BP, Blute MD, et al. Extended follow up of bilateral Wilm's tumor: results of the National Wilm's Tumor Study. *J Urol* 1991; 146: 514-518
- [52]Morice P, Castaigne D, Haie – Meder C, Pautier P, El Hassan J, Davilard P, et al. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertil Steril* 1998; 70: 956-960
- [53]Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril*. 2000 Oct; 74 (4): 743-748
- [54]Myers SE, Schilsky RL. Prospects for fertility after cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1993; 19: 597-604
- [55]Naujokat B, Rohloff R, Willich N, Eiermann W. Changes in the serum level of female sex hormones following radiocastration using different total doses. *Strahlenther Onkol* 1988 Apr; 164 (4): 208-213
- [56]Nicholson HS, Byrne J. Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer* 1993 May 15; 71 (10 Suppl): 3392-3399
- [57]Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: Survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Annals of Oncology* 1998; 9: 275-281
- [58]Pennisi AJ, Gruschkin CM, Lieberman E. Gonadal function in children with nephrosis treated with cyclophosphamide. *Am J Dis Child* 1975; 129: 315-318
- [59]Ray Gr, Trueblood HW, En Right L, Kaplan HS, Nelson TS. Oophoropexy: a means of preserving ovarian function following pelvic mega voltage radiotherapy for Hodgkin's disease. *Radiology* 1970; 96: 175-180
- [60]Rebar RW, Cedars MI. Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Metabol Clin North Am* 1992; 21: 173-191
- [61]Redman JR, Bajorunas DR, Wong G, McDermantt K, Grecco C, Schneider R, Lacher MJ, Lane JM. Bone mineralization in women following successful treatment for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1988; 85: 65-72
- [62]Sailer S, Harmon D, Mankin H, Truman J, Suit H. Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988; 15: 43-52
- [63]Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 813

- [64]Schalz-Lobmeyr I, Schratte-Sehn A, Huber J, Wenzl R. Laparoscopic lateral ovarian transposition before pelvic irradiation for a non-Hodgkin lymphoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 350-352
- [65]Schellong G, Hörnig-Franz I, Rath B, et al. Reduzierung der Strahlendosis auf 20-30 Gy im Rahmen einer kombinierten Chemo-/Radiotherapie beim Morbus Hodgkin im Kindesalter – Ein Bericht der kooperativen Therapiestudie DAL-HD-87. *Klin Pädiatr* 1994; 206: 253-262
- [66]Schilsky RL. Male fertility following cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 295-297
- [67]Schmidt D, Harms D. Histologie und Prognose des Nephroblastoms unter Berücksichtigung der Sondervarianten. *Klin Pädiatr* 1983; 195: 214-221
- [68]Shalet SM. Gonadal function following radiation and cytotoxic chemotherapy in childhood. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1989; 58: 1-21
- [69]Shalet SM, Bearwell CG, Jacobs HS, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *Br J Cancer* 1976; 33: 655-658
- [70]Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 62-66
- [71]Sy Ortin TT, Shastak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's diseases in childhood: the Stanford experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1990; 19: 873-880
- [72]Toraho A, Halperin E, Leventhal B. The ovary. In: Schwartz C, Hobbie W, Constine L, et al., eds. *Survivors of childhood cancer, assessment and management*. St. Louis: Mosby 1994: 213-224
- [73]Treissman MJ, Miller D, McComb PF. Laparoscopic lateral ovarian transposition. *Fertil Steril* 1996; 65: 1229-1231
- [74]Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before irradiation. *Fertil Steril* 1998; 70: 381-383
- [75]Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989; 62: 995-998

- [76]Waxman JH, Terry YA, Wrigley PF, Malpas JS, Rees LH, Besser GM, Lister TA. Gonadal function in Hodgkin's disease: long term follow up of chemotherapy. *Brit J. Med* 1982; 285: 1612-1613
- [77]Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983; 52: 988
- [78]Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Crowther D, Beardwell CG. The effect of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male. *Cancer* 1982; 49: 418-422
- [79]Williams R, Mendenhall N. Laparoscopic oophoropexy for preservation of ovarian function before pelvic node irradiation. *Obstet gynecol* 1992; 80: 541-543
- [80]Wolden S, Lamborn K, Cleary S, et al. Second cancer following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 536-544
- [81]Yarali H, Demiroglu A, Bukulmez O, Coskun F, Gurgan T. Laparoscopic high lateral transposition of both ovaries before pelvic irradiation. *J Am Gynecol Laparosc* 2000; 7: 237-239

VIII. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn PD Dr. med. A. Schuck für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung sowie sorgfältige Betreuung in allen Fragen der Arbeit danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Brämwig für die hilfreichen Ratschläge bei der Interpretation der Hormonspiegel der Patientinnen.

Herrn Prof. Dr. med. Schellong danke ich für die Tipps bei der Erarbeitung der Chemotherapie-Protokolle.

IX. Lebenslauf

| | |
|--------------------------|---|
| Name | Victoria Hamelmann |
| Geburtsdatum/-ort | 02.05.1979, Menden |
| Geschwister | Bruder (Betriebswirt) |
| Schulbildung | 1985-1989 Besuch der Josefschule, Menden 1989-1998 Besuch des Walburgisgymnasiums, Menden |
| Schulabschluss | Allgemeine Hochschulreife |
| Studium | WS 98/99 Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster Frühjahr 2001 Ärztliche Vorprüfung Frühjahr 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Frühjahr 2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Frühjahr 2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| Famulaturen | 20.08.2001-18.09.2001 Marienkrankenhaus Wickede-Wimbern <ul style="list-style-type: none">• Chirurgische Abteilung, Dr. med. Kamski 23.07.2002-22.08.2002 Klinikum Dortmund <ul style="list-style-type: none">• Augenklinik, PD Dr. med. Böcker 26.08.2002-09.09.2002 Evangelisches Krankenhaus Unna <ul style="list-style-type: none">• Abteilung für Neurologie, Dr. med. Finke 10.09.2002-24.09.2002; 17.02.2003-03.03.2003 Universitätsklinikum Münster |

- Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, Prof. Dr. med. Willich

04.03.2003-18.03.2003

Hans-Prinzhorn-Klinik Hemer

- Westf. Fachkrankenhaus für Psychiatrie u. Psychotherapie, Prof. Dr. med. Trenckmann

Stationspraktika

WS 01/02

Universitätsklinikum Münster

- Abteilung für Neurochirurgie, Prof. Dr. med. Wassmann

SS 2002

Lungenklinik Hemer

- Pneumologie, PD Dr. med. Macha

Praktisches Jahr

1. Tertial

Universitätsklinikum Münster

- Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Univ.-Prof. Dr. med. Busse

2. Tertial

Kantonales Spital Sursee-Wolhusen, Schweiz

- Chirurgische Klinik, Dr. med. Gurzeler

3. Tertial

Universitätsklinikum Münster

- Innere Medizin (Kardiologie), Prof. Dr. med. Breithardt

Münster, 17.10.2005