



# Aktuelle hormonelle Verhütungsmethoden und das Risiko für Brustkrebs

Georg Sauer<sup>1</sup>

Online publiziert: 14. September 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** Aktuell ist wenig beschrieben, ob die Anwendung hormoneller Verhütungsmethoden mit einem gesteigerten Brustkrebsrisiko einhergehen könnte. Dieser Frage haben sich die dänischen Onkologen mit einer landesweiten prospektiven Kohortenstudie gewidmet, deren Ergebnisse im hoch angesehenen *New England Journal of Medicine* publiziert wurden.

**Methoden** Es wurde in Dänemark der Zusammenhang zwischen einer hormonbasierten Antikonzepktion und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Brustkrebserkrankung untersucht. Hierzu wurden alle Frauen zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr eingeschlossen, welche keine weiteren Krebserkrankungen, thrombembolischen Ereignisse oder Sterilitätsbehandlungen hatten.

**Ergebnisse** Insgesamt 1,8 Mio. Frauen wurden über durchschnittlich 10,9 Jahre nachverfolgt. 11.517 Fälle von Brustkrebsneuerkrankungen wurden registriert. Es zeigte sich eine relative Risikoerhöhung von 20%, an Brustkrebs zu erkranken, bei Frauen, welche eine hormonell basierte Verhütungsmethode anwendeten (Relatives Risiko [RR] 1,20, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,14–1,26). Das relative Erkrankungsrisiko stieg mit zunehmender Anwendungsdauer bei unter einem Jahr von 1,09 (95% CI 0,96–1,23) auf 1,38 (95% CI 1,26–1,51) bei mehr als 10 Jahren an. Nach Absetzen der hormonellen Antikonzepktion blieb das Erkrankungsrisiko bei den Frauen erhöht, welche eine Anwendungsdauer von mehr als 5 oder mehr Jahren aufwie-

sen. Das relative Erkrankungsrisiko variierte bei den unterschiedlichen Östrogen-Progesteron-Kombinationen zwischen 1,0 und 1,6. Frauen, welche ein progesteronhaltiges intrauterines Pessar (IUP, Hormonspirale) nutzten, wiesen ebenfalls ein höheres Erkrankungsrisiko von 1,21 (95% CI 1,11–1,33) auf. Über alle Anwender gesehen war das absolute Erkrankungsrisiko bei 13 (95% CI 10–16) auf 100.000 Personenjahre oder eine zusätzliche Brustkrebserkrankung pro 7690 Frauen mit hormonbasierter Antikonzepktion für ein Jahr.

**Zusammenfassung** Die Anwendung einer hormonellen Antikonzepktion erhöht die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken. Dieses Risiko steigt mit der Anwendungsdauer. Das absolute Risiko jedoch bleibt gering.

## Kommentar

Verursacht die Hormonsubstitution, sei es zu Zwecken der Antikonzepktion in der Prämenopause oder zur Linderung perimenopausaler Beschwerdesymptomaten, Brustkrebs? Diese Frage ist nicht unbedingt neu. Spätestens seit der Publikation der Nurses' Health- und Women's Health Initiative (WHI)-Studie ist bekannt, dass insbesondere die Substitution bestimmter Gestagene die Wahrscheinlichkeit einer Brustkrebsdiagnose bei Anwenderinnen auf 1,28 (95% CI 1,11–1,48) erhöht [1–3].

In der nun von Frau Mørch und Mitarbeitern publizierten, prospektiv angelegten Kohortenstudie konnte an 1,8 Mio. Frauen nachgewiesen werden, dass die Anwendung hormonbasierter Verhütungsmethoden (Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate, Gestagenmonopräparate, gestagenhaltige Vaginal- und Uterinpessare sowie Depotpräparate) zu einer relativen Risikoerhöhung von 1,20 (95% CI 1,14–1,26) führt. Diese Risikoerhöhung entspricht in etwa der oben erwähnten Nurses' Health und WHI-Studie im Rahmen einer Hormonersatztherapie in der Peri- bzw. Postmenopause.

**Originalpublikation** Mørch LS et al (2017) Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 377(23):2228–2239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>

✉ Prof. Dr. med. Georg Sauer  
georg.sauer@rbk.de

<sup>1</sup> Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Robert-Bosch-Krankenhaus,  
Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart,  
Deutschland

Bemerkenswert in den von Mørch et al. veröffentlichten Daten ist jedoch, dass sich das Erkrankungsrisiko erst ab einer Einnahme von 5 und mehr Jahren erhöht (RR 1,07; 95% CI 0,94–1,20 für Anwendungsdauer <5 Jahre vs. RR 1,30; 95% CI 1,06–1,58 für Anwendungsdauer  $\geq$ 5). Zudem konnten zwischen den unterschiedlich zur Anwendung gekommenen Östrogen-Dosierungen (Ethinylestradiol 50  $\mu$ g vs. 20–40  $\mu$ g) und den unterschiedlichen Progesteronen der zweiten (Norethisteronacetat, Levonogestrel, Desogestrel) und dritten Generation (Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogestrel) keine Unterschiede festgestellt werden. Allein das Gestagen Gestoden war nach Adjustierung der Östrogendosis assoziiert mit einer Risikoerhöhung (RR 1,17; 95% CI 1,07–1,27 für Gestoden vs. RR 1,03; 95% CI 0,90–1,18 für Desogestrel, RR 1,06; 95% CI 0,87–1,29 für Drospirenon). Und die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos von der Einnahmedauer war nur für Gestoden nachweisbar ( $p=0,003$ ). Nachdem dies bei 36% der Anwenderjahre zum Einsatz kam (2.633.355 von 7.308.437), ergibt sich hieraus über alle Gestagene gesehen die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos von der Einnahmedauer. Bei einer Einnahmedauer von weniger als 5 Jahren normalisierte sich das Erkrankungsrisiko nach Absetzen rasch wieder. Levenogestrelhaltige intrauterine Pessare unterschieden sich bezüglich des kanzerogenen Risikos (RR 1,21; 95% CI 1,11–1,33) nicht signifikant von denen oral eingenommener, levonogestrelhaltiger Minipillen (RR 1,93; 95% CI 1,18–3,16).

Ogleich nur wenige Studien existieren, welche das Risiko einer alleinigen hormonellen Antikonzeption mit einem Gestagen untersuchten, so entsprechen die Daten der aktuellen Publikation von Mørch et al. denen vorausgegangener Studien. Diese wiesen bei Nutzung eines levonogestrelhaltigen intrauterinen Pessars eine relative Risikoerhöhung von 19% (95% CI 1,13–1,25) auf. Dies entspricht allerdings in etwa der Brustkrebsinzidenzrate finnischer Frauen, die jünger als 55 Jahre sind [4]. Es zeigten sich zudem Hinweise darauf, dass eine frühzeitige (<20. Lebensjahr) und eine langdauernde Anwendung (>10 Jahre) mit einem deutlich höheren Erkrankungsrisiko einhergehen (RR 3,03; 95% CI 1,17–7,86). Der Wechsel des Präparates, die Adjustierung auf den BMI (nur erhältlich für Frauen, welche ein Kind geboren hatten), Rauchen und das Alter bei der ersten Geburt hatten dagegen keinen zusätzlichen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit. Einflüsse vom Alter bei der Menarche, Alkoholkonsum, Stillen und körperlicher Aktivität werden leider nicht mitgeteilt.

Vor dem Hintergrund, dass die Diagnose Brustkrebs sehr emotionsbeladen ist und häufig mit einem vorzeitigen Versterben in Verbindung gebracht wird, ist es unglücklich, dass die aktuelle Publikation von Mørch et al. Im *NEJM* nichts zur brustkrebsspezifischen und Gesamtmortalität sagt. Dies kann in der täglichen ärztlichen Aufklärung zu

erheblichen Verunsicherungen und Fehlberatungen führen. Die eigentlich relevante Frage sollte dann doch lauten, ob die Anwendung hormonbasierter Verhütungsmethoden die Morbidität und eben auch die Mortalität generell erhöht. Etliche zuvor publizierte und gut aufgelegte Studien hatten gezeigt, dass die Einnahme hormoneller Verhütungsmethoden mit keiner erhöhten Erkrankungsrate und eben auch Mortalität durch maligne Erkrankungen einhergeht [5–7]. Andererseits konnte beobachtet werden, dass hormonelle Verhütungsmethoden sogar das Risiko verringern, beispielsweise für Endometrium-, Ovarial-, Pankreas-, Lungen- und sogar für kolorektale Karzinome [4–7]. Dies entspricht wiederum den Daten der WHI-Studie, welche zeigen, dass nicht die alleinige Östrogen- (RR 0,94; 95% CI 0,75–1,14), sondern die Östrogen-Gestagen-Substitution für die Erhöhung des Brustkrebsrisikos verantwortlich ist [3]. Dies spiegelt sich aber nicht in einer Erhöhung, sondern sogar in einer Erniedrigung der Gesamtmortalität wider [8].

## Fazit

1. Die hormonbasierte Antikonzeption geht mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos einher.
2. Die absolute Risikoerhöhung ist sehr gering, z.B. eine zusätzliche Brustkrebserkrankung auf 7690 Anwenderinnen.
3. Diese Erhöhung entspricht den bereits bekannten Daten der Nurses' Health- und WHI-Studie.
4. Die hier kommentierte Studie macht keine Aussage zur brustkrebsspezifischen Mortalität, was angesichts der großen Zahl an Anwenderinnen bedauerlich ist.
5. Die hormonelle Antikonzeption bleibt auch nach dieser Publikation im *New England Journal* die sicherste Verhütungsmethode im Hinblick auf die Vermeidung einer ungewollten Schwangerschaft und von Gesundheitsrisiken der Anwenderin.

Georg Sauer, Stuttgart

**Interessenkonflikt** G. Sauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Colditz GA et al (1995) The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332(24):1589–1593
2. Chlebowski RT et al (2003) Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women – the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 289(24):3243–3253

3. Manson JE et al (2013) The women's health initiative hormone therapy trials – update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA* 310(13): 1353–1368
4. Soini T et al (2014) Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 9(2 Pt 1):124–292
5. Iversen L et al (2017) Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 216(6):580
6. Charlton BM et al (2014) Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6356>
7. Hannaford PC et al (2010) Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.c927>
8. Manson JE, Kaunitz AM (2016) Menopause management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 374(9):803–806



# Gibt es einen Zusammenhang zwischen zirkulierenden Tumorzellen und dem Nutzen einer Strahlentherapie bei Brustkrebs im Frühstadium?

Marciana Nona Duma<sup>1</sup>

Online publiziert: 20. September 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Fragestellung** Zirkulierende Tumorzellen („circulating tumor cells“, CTC) sind ein Surrogatmarker für die Resttumorlast. Auch wenn der CTC-Status potenziell das Rezidivrisiko und das Risiko, an Brustkrebs zu versterben, vorhersagen kann, ist seine Relevanz im klinischen Alltag nach wie vor unklar. Die aktuelle, hier kommentierte Studie untersucht den strahlentherapeutischen Nutzen in Abhängigkeit vom CTC-Status bei Brustkrebspatientinnen im Frühstadium.

**Patientengut und Methode** Die Kohortenstudien in der vorliegenden Analyse umfassten Patienten mit Mammakarzinom in den Stadien pT1 bis pT2 und pN0 bis pN1 und bekanntem CTC-Status aus der National Cancer Database (NCDB) und der multizentrischen Phase-III-SUCCESS-Studie. Multivariable parametrische, beschleunigte Ausfallzeitmodelle wurden verwendet, um die Assoziation von CTC-Status und Effekt der Strahlentherapie (RT) mit Outcomeparametern (LRFS: „local recurrence free survival“, OS: „overall survival“, DFS: „disease free survival“) zu eruieren.

**Ergebnisse** Insgesamt 1697 Patienten aus der NCDB und 1516 Patienten aus der klinischen SUCCESS-Studie wurden identifiziert. Zirkulierende Tumorzellen wurden bei 399 Patienten (23,5 %) in der NCDB-Kohorte und bei 294 (19,4 %) in der SUCCESS-Kohorte nachgewiesen.

---

**Originalpublikation** Goodman CR et al (2018) Association of circulating tumor cell status with benefit of radiotherapy and survival in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol* 4(8):e180163. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0163>

---

✉ PD Dr. med. Marciana Nona Duma  
Marciana.Duma@tum.de

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Technische Universität München (TUM) Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland

Der Benefit der RT hinsichtlich Überleben war abhängig vom CTC-Status innerhalb der NCDB-Kohorte (4 Jahre OS, 94,9 % für CTC-positive RT- vs. 88,0 % für CTC-positive non-RT- vs. 93,9 % für CTC-negative RT- vs. 93,4 % für CTC-negative Nicht-RT-Gruppe;  $p < 0,001$ ). Dies traf auch auf das 5-Jahres-DFS innerhalb der SUCCESS-Kohorte zu (88,0 % für CTC-positive RT- vs. 75,2 % für CTC-positive Nicht-RT- vs. 92,3 % für CTC-negative RT- vs. 88,3 % für CTC-negative Nicht-RT-Gruppe;  $p = 0,04$ ).

In der SUCCESS-Kohorte zeigten CTC-positive Patienten, die bestrahlt wurden, längere LRFS („time ratio“ [TR] TR 2,73; 95 % CI 1,62–4,80;  $p < 0,001$ ), DFS (TR 3,03; 95 % CI 2,22–4,13;  $p < 0,001$ ) und OS (TR 1,83; 95 % CI 1,23–2,72;  $p = 0,003$ ). In der NCDB-Kohorte resultierte eine RT nur bei CTC-positiven Patienten in einem längerem OS (TR 2,04; 95 % CI 1,55–2,67;  $p < 0,001$ ), Patienten ohne CTC hingegen profitierten nicht signifikant von einer RT (TR 0,80; 95 % CI 0,52–1,25;  $p = 0,33$ ).

Bei Patienten beider Kohorten, die sich einer brusterhaltenden Operation unterzogen hatten, war die RT nur bei Patienten mit CTC (TR 4,37; 95 % CI 2,71–7,05;  $p < 0,001$ ) mit längerem OS assoziiert, nicht aber bei Patienten ohne CTC (TR 0,87; 95 % CI 0,47–1,62;  $p = 0,77$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Behandlung mit RT ging mit einem längeren LRFS, DFS und OS einher, wenn CTC bei den Patienten nachweisbar waren. Diese Ergebnisse sind hypothesengenerierend. Zur Evaluierung der CTC-basierenden Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium ist eine prospektive Studie notwendig.

## Kommentar

Die postoperative RT ist der Standard für alle Patienten, die sich einer brusterhaltenden Operation unterziehen. Der Vorteil der RT bezüglich der lokalen Kontrolle wurde in zahlreichen prospektiven klinischen Studien konsequent nachgewiesen [1], während eine umfassende Metaanalyse pro-

spektiver Studien auch einen OS-Vorteil für diejenigen Patientinnen ergab, die bestrahlt wurden [2].

In jüngerer Zeit versuchen Studien, diejenigen Patienten mit einem geringen Risiko zu identifizieren, für die die RT möglicherweise keinen Nutzen bringt [3–5]. In der CALGB-9343-Studie beispielsweise konnte für Patienten, die älter als 70 Jahre und im Frühstadium an ER-positivem Brustkrebs erkrankt sind, kein Überlebensvorteil für die RT gefunden werden im Vergleich mit Patientinnen, bei denen auf die RT verzichtet wurde [3]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit anderen Studien dargelegt [4]. Bemerkenswert ist jedoch, dass alle Patienten beim LRFS profitieren, und zwar unabhängig von den Cofaktoren. Deshalb kann gemäß der neuen deutschen S3-Leitlinie bei Patientinnen auf die Strahlentherapie verzichtet werden bei eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal negativen (pN0), Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt [6]. Dabei wird ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko in Kauf genommen, worüber individuell beraten werden muss.

Eine weitere, darüber hinausgehende, tiefere Stratifizierung der Patienten ist hinsichtlich des potenziellen Benefits einer adjuvanten Strahlentherapie (z. B. mit Hilfe von Multigen-Assays oder CTC) bis jetzt nicht möglich.

Ganz anders sieht es für die Systemtherapie aus. In der prospektiven Validierungsstudie des Oncotype DX (Oncotype DX, Genomic Health), eines 21-Gen-Tests, wurden Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine klinische Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie hatten, eingeschlossen [7]. Bei Patienten, bei denen aufgrund der Ergebnisse des genetischen Tests ein geringes Rezidivrisiko festgestellt wurde und die daher nur eine endokrine Therapie erhielten, waren die Ergebnisse sehr gut, mit einem exzellenten DFS und OS. Auch der 70-Gen-Signaturtest (MammaPrint) verbesserte die Vorhersage des klinischen Ergebnisses bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium [8]. Die Verwendung des 70-Gen-Signaturtests führte bei den Patienten mit hohem klinischem Risiko zu einer Verringerung des Einsatzes der adjuvanten Chemotherapie um ca. 46%. Ähnlich sieht es auch für EndoPredict/EPclin und Ki67 aus [9–11]. Ob diese prädiktiven Faktoren eine Relevanz für die Strahlentherapie haben, ist bisher unklar. Laufende Studien versuchen diese Frage zu beantworten und testen z. B. die Relevanz von Multigen-Assays wie Oncotype DX und Prosigna und dem Proliferationsmarker Ki67 [12–14]. Dagegen ist die routinemäßige Bestimmung des CTC-Status derzeit kein Standardverfahren, welches die Behandlung von Brustkrebspatientinnen beeinflusst.

Die SUCCESS-Studie war eine prospektive, randomisierte adjuvante Studie, die 3 Zyklen Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamid (FEC), gefolgt von 3 Zyklen Doceta-

xel alle 3 Wochen mit 3 Zyklen FEC, gefolgt von 3 Zyklen Gemcitabin-Docetaxel alle 3 Wochen verglich [15]. Nach Abschluss der Chemotherapie wurden die Patienten weiter randomisiert und erhielten entweder 2 oder 5 Jahre Zoledronat. Die mit der CTC-Analyse verbundenen Fragestellungen, wie beispielsweise die Zeitpunkte der Blutentnahme und die Methodik der Analyse, wurden prospektiv entworfen und der prognostische Wert der CTCs als wissenschaftliches Ziel des Studienprotokolls definiert. Zum ersten Mal konnte damit im Rahmen einer großen, multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie gezeigt werden, dass CTC ein prognostischer Marker für DFS, brustkrebspezifisches Überleben und OS vor Beginn der systemischen Behandlung und für die DFS nach deren Abschluss sind.

Die aktuelle, hier kommentierte Studie von Goodman et al. deutet darauf hin, dass der CTC-Status, neben den üblichen klinisch-pathologischen Variablen, auch für die Prädiktion der Zweckmäßigkeit einer RT nützlich sein könnte. Ein Problem der Studie ist allerdings, dass, obwohl die verwendete NCDB-Kohorte vergleichsweise groß ist, der Anteil an Patienten mit einem CTC-Status nur klein war. Dies schränkt die statistische Aussagekraft der Analysen ein, was von den Autoren jedoch durch eine externe Validierung mit Daten aus der SUCCESS-Studie ausgeglichen wurde. Des Weiteren können die derzeit verwendeten Methoden zur Identifizierung von CTC, die auf der Expression epithelialer Zelladhäsionsmoleküle beruhen, den Nachweis von CTC mit nichtepithelialen Phänotypen unterschätzen.

## Fazit

Die Frage, ob Multigen-Assays/CTC-Status für die Prädiktion des Outcomes nach einer Brust-RT geeignet sind, wird vielleicht in den nächsten Jahren beantwortet werden können. Die Ergebnisse der hier kommentierten Studie sind hypothesengenerierend und fügen sich in die wachsende Literatur ein, die die Notwendigkeit prospektiver klinischer Studien zum CTC-Status als prädiktiven Marker für eine Behandlungsentscheidung unterstützen. Derzeit gibt es aber keine laufende Studie, die den CTC-Status als Orientierungshilfe für die Entscheidung zur Strahlentherapie bei Brustkrebs im Frühstadium empfiehlt. So kann man nach wie vor die Bestimmung des CTC-Status nicht außerhalb von Studien empfehlen, da dies für die Patienten keinen prädiktiven Nutzen hat, der in prospektiven Studien nachgewiesen wurde.

*Marciana Nona Duma, München*

**Interessenkonflikt** M.N. Duma gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Fisher B et al (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347(16):1233–1241
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378(9804):1707–1716
- Hughes KS et al (2013) Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31(19):2382–2387
- Kunkler IH et al (2015) Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16(3):266–273
- Blamey RW et al (2013) Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 49(10):2294–2302
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (2017) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf). Zugegriffen: 19.07.2018
- Sparano JA et al (2015) Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 373(21):2005–2014
- Cardoso F et al (2016) 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729
- Martin M et al (2014) Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 16(2):R38
- Dubsky P et al (2013) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24(3):640–647
- Buus R et al (2016) Comparison of EndoPredict and EPclin with oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst.* <https://doi.org/10.1093/jnci/djw149>
- ClinicalTrials.gov. (2018) The IDEA Study (individualized decisions for endocrine therapy alone). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400190>. Zugegriffen: 19.07.2018
- ClinicalTrials.gov. (2018) The PRECISION Trial (profiling early breast cancer for radiotherapy omission): a phase II study of breast-conserving surgery without adjuvant radiotherapy for favorable-risk breast cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653755>. Zugegriffen: 19.07.2018
- ClinicalTrials.gov. (2018) A prospective cohort study evaluating risk of local recurrence following breast conserving surgery and endocrine therapy in low risk luminal A breast cancer (LUMINA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01791829>. Zugegriffen: 19.07.2018
- Rack B et al (2014) Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* <https://doi.org/10.1093/jnci/dju066>





# Nachsorge statt Operation in der Neoadjuvanz beim Ösophaguskarzinom? – Ergebnisse der preSANO-Studie

Philipp Rath<sup>1</sup> · Antje Fahrig<sup>1</sup>

Online publiziert: 14. September 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Ziel der Arbeit** Im Rahmen der CROSS-Studie konnte erfolgreich ein neoadjuvantes Therapiekonzept für fortgeschrittene Ösophaguskarzinome etabliert werden. Dabei stellte sich heraus, dass etwa 29% der resezierten Patienten nach der neoadjuvanten Therapie histopathologisch tumorfrei waren. Dementsprechend stellte sich die Frage, ob bei klinisch diagnostizierter Tumorfreiheit zunächst ein Nachsorgekonzept befolgt werden sollte anstatt den Patienten unmittelbar anschließend die Resektion anzubieten. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welche diagnostischen Mittel hierzu am besten geeignet sind.

**Patienten und Methode** Es wurden 207 Patienten analog des neoadjuvanten Therapiekonzeptes der CROSS-Studie behandelt (RCT mit Gesamtdosis 41,4 Gy und 5 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin-AUC2 und Paclitaxel-50 mg/qm KOF). Vier bis 6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie (RCT) wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Probeentnahme durchgeführt. Bei histopathologischem Nachweis von Resttumor oder Unpassierbarkeit des Ösophagus bei der ÖGD erfolgte die chirurgische Resektion, falls in der zusätzlichen PET/CT keine Fernmetastasierung gefunden wurde. Die übrigen Patienten erhielten 6–8 Wochen später eine Reihe von diagnostischen Untersuchungen, bestehend aus ÖGD mit Probeentnahme, Endosonographie mit Tumordickenmessung und Feinnadelpunktion sowie einer PET/CT. Anschließend erfolgte die chirurgische Resektion. Primärer Endpunkt

war die Korrelation einer zuvor klinisch diagnostizierten Tumorfreiheit mit der histopathologisch nachgewiesenen Tumorfreiheit im Resektionspräparat. Hierzu bedienten sich die Autoren des Chirieac modified tumor regression grade (TRG), bei dem es 4 unterschiedliche Grade gibt: Tumorfreiheit (TRG1), 1–10% Tumorzellen (TRG2), 11–50% Tumorzellen (TRG3) und mehr als 50% Tumor (TRG4; [1]).

**Ergebnisse** Insgesamt 31% der Patienten mit TRG3 und TRG4-Tumoren konnten mit ÖGD und konventioneller Biopsie nicht diagnostiziert werden. Mit einer Biopsie in Bite-on-bite-Technik betrug die Rate nur noch 10%. Die Endosonographie mit Tumordickenmessung (6 mm oder breiter) übersah 28% der TRG3- und TRG4-Tumoren. Die PET/CT führte zu 15% fälschlicherweise als tumorfrei diagnostizierten Fällen, bei welchen anschließend TRG3- und TRG4-Resttumoren festgestellt wurden.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Kombination aus Bite-on-bite-Biopsie und endosonographischer Feinnadelpunktion zur Feststellung lokoregionaler Tumorfreiheit sowie der PET/CT zum Ausschluss von Fernmetastasen ist adäquat und kann randomisiert kontrolliert im Rahmen der sich anschließenden SANO-Studie als alternatives Nachsorgekonzept angeboten werden anstatt der unmittelbar folgenden Resektion nach kurativ intendierter, neoadjuvanter Radiochemotherapie (nRCT) des Ösophagus.

**Originalpublikation** Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R et al (2018) Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicenter, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol* 19:965–74

- ✉ Dr. med. Philipp Rath, B.Sc.  
philipp.rath@sozialstiftung-bamberg.de
- ✉ PD Dr. med. Antje Fahrig  
antje.fahrig@sozialstiftung-bamberg.de

<sup>1</sup> Klinik und Praxis für Strahlentherapie, Sozialstiftung Bamberg, Buger Straße 80, 96049 Bamberg, Deutschland

## Kommentar

Die nRCT analog des CROSS-Protokolls kann aufgrund ihrer nachweislich guten Ergebnisse zu Recht als ein Standard der Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms gelten [4]. Wie die Autoren überdies bemerken, weisen die Ergebnisse auch in Richtung eines aktiven Nachsorgekonzeptes, da etwa 50% der Plattenepithelkarzinome und etwa 25% der Adenokarzinome im anschließenden Resektionspräparat nicht mehr nachweisbar sind. Die vorlie-

gende Arbeit stellt einen ambitionierten Versuch dar, die klinische Aussagekraft moderner diagnostischer Mittel zur rechtzeitigen Diagnose von Residualtumoren im Rahmen eines solchen Nachsorgekonzeptes statistisch zu beziffern.

Die Autoren wählten hierzu ein hochkompliziertes Studiendesign, welches zudem noch während der Laufzeit der Studie geändert wurde (Umstellung von konventioneller Biopsie auf Bite-on-bite-Biopsie). Diese Komplexität führt zu einer hohen Anzahl an Ausschlüssen bei der Auswertung wegen Protokollverletzungen; für die eigentliche Hypothesentestung blieben dann relativ wenige Fälle.

Bedauerlicherweise geben die Autoren für die jeweilige diagnostische Modalität (ÖGD, Endosonographie und PET/CT) die Rate an falsch-negativen Diagnosen nur bei TRG3- und TRG4-Karzinomen an. Gemäß der o. g. Skala entspricht dies dem histopathologischen Nachweis von mindestens  $\geq 10\%$  der Tumorzellen, bezogen auf das radiochemotherapierte Gesamtvolumen, welches histopathologisch als fibrotisch alteriertes Areal erscheint [1]. Durch dieses Vorgehen wird eine wesentlich bessere diagnostische Aussagekraft der gewählten Modalitäten suggeriert, als tatsächlich vorliegt: Beispielsweise liegt die Rate an falsch-negativen Bite-on-bite-Biopsien für TRG3 und TRG4 bei 10%, für tatsächliche Tumorfreiheit (also inklusive TRG2) jedoch gemäß der Daten der Autoren bei 55%, was der Gegenwahrscheinlichkeit des negativ prädiktiven Wertes entspricht. Selbiges gilt für die Endosonographie mit 63% und für die PET/CT mit 58% fälschlicherweise diagnostizierter Tumorfreiheit. Mögliche Kritik an der Wahl dieses statistischen Vorgehens versuchen die Autoren mit dem Argument zu entkräften, dass im Rahmen eines intensivierten Nachsorgekonzeptes TRG2-Tumoren zunächst zu einem lokalen TRG3- oder TRG4-Rezidiv führen und in diesen Stadien gemäß der o. g. Zahlen rasch und verlässlich diagnostiziert werden können. Doch dies ist weder erwiesen, noch stellt es ein empfehlenswertes Vorgehen dar: Nach wie vor ist deshalb die chirurgische Entfernung die zentrale kurativ intendierte Therapiemodalität im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes beim Ösophaguskarzinom [3]. Heilung ist erst nach Entfernung der letzten Tumorzelle zu erwarten.

Für Plattenepithelkarzinome des Analkanals liegen zwar Daten vor, die auf eine protrahierte Tumorinvolution nach definitiver RCT hindeuten [2] und zur Verteidigung der Argumentation der Autoren herangezogen werden können – dennoch bleibt die Möglichkeit einer Fernmetastasierung in der Zwischenzeit bestehen.

## Fazit

Die klinische Nachsorge von Ösophaguskarzinom-Patienten nach neoadjuvanter RCT ist auch bei Anwendung modernster Techniken mit einem überraschend hohen Maß an Unsicherheit behaftet. Zudem würde die von den Autoren vorgeschlagene Kombination verschiedener diagnostischer Modalitäten eine hohe Budgetbelastung für unsere Abteilungen darstellen und ließe sich flächendeckend wohl nur schwer durchsetzen. Vor diesem Hintergrund ist die Kosteneffektivität des erreichten Zugewinns an diagnostischer Aussagekraft ohnehin zweifelhaft. Auch eine Dosisanpassung des neoadjuvanten Regimes hin zu höheren Gesamtdosen und mehr Chemotherapiezyklen würde das Problem der in der Nachsorge übersehenen Resttumoren und Rezidive nur verschieben oder allenfalls minimieren. So bleibt die Chirurgie bis auf Weiteres nach kurativ intendierter neoadjuvanter Radiochemotherapie alternativlos.

*Philipp Rath und Antje Fahrig, Bamberg*

**Interessenkonflikt** P. Rath und A. Fahrig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, Komaki RR, Correa AM, Morris JS, Roth JA, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT (2005) Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 103:1347–1355
2. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, Benstead K, Harte RJ, Stewart J, Beare S, Hackshaw A, Kadalayil L (2017) Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:347–356
3. Hoepfner J (2017) Chirurgische Strategie in der multimodalen Behandlung des Magen- und Ösophaguskarzinoms. *Chirurg* 88:1005–1009
4. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kfjw, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Slangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1090–1098