



Sichere Schwangerschaft nach Brustkrebstherapie von BRCA-Mutations-Trägerinnen?

Rainer Souchon¹

Angenommen: 24. November 2020 / Online publiziert: 11. Dezember 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Breast-Cancer(BRCA)-Keimbahnmutationen stellen für junge Frauen besondere reproduktive Herausforderungen dar. Eine Schwangerschaft nach Brustkrebs erhöht zwar das Rückfallrisiko nicht; allerdings liegen nur sehr begrenzt Daten von Schwangerschaften bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen vor. Die Studie untersuchte deshalb den Einfluss einer Schwangerschaft auf den Verlauf von Brustkrebserkrankungen bei Patientinnen mit BRCA-Mutation.

Patientinnen und Methodik Es handelt sich um eine internationale, multizentrische, klinikbasierte retrospektive Kohortenstudie. Zwischen Januar 2000 und Dezember 2012 wurden geeignete Patientinnen ≤ 40 Jahren mit frühem invasivem Brustkrebs diagnostiziert, die eine BRCA-Keimbahnmutation aufwiesen. Primäre Studienendpunkte waren die Raten an Schwangerschaften und das krankheitsfreie Überleben („disease-free survival“ [DFS]) von Patientinnen mit oder ohne Schwangerschaften nach Brustkrebs. Schwangerschaftsverlauf und das Gesamtüberleben („overall survival“ [OS]) waren sekundäre Studienendpunkte. Die Überlebensanalysen wurden bereinigt und angepasst zur Kontrolle zeitbezogener Verzerrungen („guarantee-time bias“) von bekannten prognostischen Faktoren.

Ergebnisse Von den insgesamt beobachteten 1252 Patientinnen mit BRCA-Keimbahnmutationen (BRCA1: 811; BRCA2: 430; BRCA1/2: 11 Patientinnen) wurden 195 nach der Brustkrebsdiagnose mindestens einmal schwanger (Schwangerschaftsrate nach 10 Jahren 19%; 95%-CI

17% bis 22%). Induzierte Abtreibungen und Fehlgeburten erfolgten bei 16 (8,2%) bzw. 20 (10,3%) Patientinnen.

Unter den 150 gebärenden Patientinnen (76,9%; 170 Babys) traten Schwangerschaftskomplikationen und kongenitale Anomalien in 13 (11,6%) bzw. 2 (1,8%) Fällen auf. Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach der Brustkrebsdiagnose betrug 8,3 Jahre. Es gab keine Unterschiede in Bezug auf das DFS (adjustierte Hazard Ratio [HR] 0,87; 95%-CI 0,61–1,23; $p=0,41$) und das OS (adjustierte HR 0,88; 95%-CI 0,50–1,56; $p=0,66$) zwischen den Kohorten mit und ohne Schwangerschaften.

Schlussfolgerungen der Autoren Eine Schwangerschaft nach Brustkrebs bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen ist sicher und ohne eine offenkundige Beeinträchtigung der Prognose möglich bei den Patientinnen, die an einer verbleibenden Fertilität interessiert sind.

Kommentar

Die von Lambertini und 36(!) Koautoren vorgelegte Studie ist die umfangreichste Untersuchung zum Einfluss einer Schwangerschaft auf den Verlauf einer multimodal behandelten Brustkrebserkrankung bei jungen Patientinnen mit BRCA1/BRCA2-Keimbahnmutationen (BRCA1 $n=151$; BRCA2 $n=44$) und zu möglichen Auswirkungen auf die Neugeborenen. An ihr beteiligten sich weltweit 30 Institutionen aus Europa (24), Amerika (3) und Israel (3), jedoch keine aus Deutschland.

Die Studie vergleicht zwischen den beiden Kohorten mit ($n=195$) und ohne ($n=1057$) nachfolgende Schwangerschaft. In der multivariaten Analyse ergaben sich nach mit 8,3 Jahren identischen mittleren Nachbeobachtungszeiten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben (OS) mit insgesamt 164 Ereignissen (13%) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) mit 487 Ereignissen (38,9%). Um mögliche Verzerrungen zwischen der Patien-

Originalpublikation Lambertini M, Amey L, Hamy AS et al (2020) Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. *J Clin Oncol* 38(26):3012–3023; <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02399>. Epub 2020 Jul 16.

✉ Prof. Dr. med. Rainer Souchon
r.souchon@t-online.de

¹ Paul-Lincke-Ufer 8b, 10999 Berlin, Deutschland

tinnenaufnahme in die Studie zur Bestimmung der Studienendpunkte, also hier OS bzw. DFS, und dem definierten besonderen, die Gruppen differenzierenden Ereignis, hier dem Eintritt einer Schwangerschaft, zu vermeiden („garantee-time bias“ [1]), wurde eine sekundäre Überlebensanalyse durchgeführt. Diese, die in Form einer Case-control-Studie erfolgte, mit darin einbezogenen 176 Patientinnen aus der Schwangerschaftskohorte und 528 Patientinnen aus der Nichtschwangerschaftskohorte bestätigt die Resultate der multivariaten Analyse: Bei 49 OS-Ereignissen bestanden keine Unterschiede zwischen den Kohorten ($p=0,65$). Bezüglich der 204 DFS-Ereignisse ergab sich hier ein Vorteil der Schwangerschaftskohorte, der sich im signifikanten Unterschied bezüglich des Parameters „distante Erkrankungsrückfälle“ (mit oder ohne lokoregionales Rezidiv) mit 17,7 % in der Schwangerschaftskohorte gegenüber 32,7 % in der Kohorte ohne Schwangerschaft (HR 0,71; 95 %-CI 0,51–0,99; $p=0,045$) zeigte.

In Subgruppenanalysen wurden signifikante Interaktionen von eingetretener Schwangerschaft und BRCA-Mutations-Typ ($p<0,1$) festgestellt. Zwischen dem Mutations-Typ und dem Hormonrezeptorstatus der Tumoren bei den Schwangeren bestanden keine signifikanten Interaktionen ($p=0,28$).

Die Bedeutung der Untersuchung besteht zum einen in dem bemerkenswert hohen Anteil von 12 % residuelle Fertilität unter den ≤ 40 -jährigen Brustkrebspatientinnen mit BRCA1- und/oder BRCA2-Keimbahnmutation. Bei ihnen bestand also posttumortherapeutisch die Möglichkeit zur Konzeption, vermutlich sogar unerwartet. Zum anderen liegen zu deren Risiken eines Erkrankungsrückfalls und für Schwangerschaftskomplikationen nur sehr begrenzt Daten vor [2] – trotz zunehmender Evidenz über die Sicherheit von Schwangerschaften bei zuvor therapierten Brustkrebspatientinnen ganz allgemein, aber auch bei Hormonrezeptor-positiven (!) Patientinnen, die ja üblicherweise (auch) eine endokrine bzw. antihormonelle Systemtherapie erhalten [3–5].

Wegen der nur sehr spärlichen Literaturhinweise verwundert es nicht, dass Unsicherheiten bezüglich des Ausgangs einer Schwangerschaft von tumor-erkrankten Mutationsträgerinnen bestehen. Eine wesentliche Ursache dafür sind auch die Frauenärzte und andere „Experten“, wie eine Befragung von >250 Brustkrebspezialisten ergab. Von ihnen waren etwa die Hälfte Bedenken-träger/-innen wegen einer vermuteten Teratogenität der antitumorösen Systemtherapien in der Schwangerschaft [6]. Solche unbegründeten Ängste müssen sich zwangsläufig auf den Inhalt der ärztlichen Beratung bei an Brustkrebs erkrankten Mutationsträgerinnen auswirken. Die hier kommentierte Studie räumt nun eindrucksvoll mit solchen Vorurteilen auf, indem sie zeigt, dass eine Schwangerschaft nach therapiertem Brustkrebs sicher und ohne negative Auswirkungen auf die

Prognose der Mütter und die Gesundheit des Neugeborenen ist. Hinsichtlich des DFS und des OS ergaben sich nach im Mittel 8,3 Jahren in beiden Kohorten (mit bzw. ohne Schwangerschaft) keine signifikanten Unterschiede entsprechend der multivariaten Analyse. Ebenfalls fehlten negative Einflüsse auf die Feten im Vergleich zu den Schwangerschaften bei gesunden Frauen. Die Ereignishäufigkeiten von Schwangerschaftskomplikationen und kongenitalen Missbildungen waren identisch (11,6 % bzw. 1,8 %). Diese Daten sind nicht anzuzweifeln, da mit Ausnahme von zwei Patientinnen mit fehlenden Informationen die Daten von 99 % der Frauen vorlagen.

Beachtenswert erscheint auch mir die Schwangerschaftsrate unter den erkrankten BRCA1- und/oder BRCA2-Mutations-Trägerinnen, 19 % bei Hormonrezeptor-Positivität und 16 % bei Hormonrezeptor-Negativität. Mit 21 % ist sie im Vergleich zu der anderer gleichaltriger Brustkrebs-erkrankter mit $<10\%$ höher [7]. Allerdings ergaben sich hierzu große Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Zentren (aufgelistet im nur online verfügbaren „data supplement“). Weitere Unterschiede bezüglich des Eintritts der Schwangerschaft zwischen den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen mit im Mittel 6,3 Jahren nach Tumordiagnose gegenüber 4,0 Jahren bei den Hormonrezeptor-negativen waren signifikant ($p<0,001$) und sind zurückzuführen auf die die Ovarfunktion supprimierende endokrine Systemtherapie und deren Dauer bei den Hormonrezeptor-Positiven. Zusätzlich könnte auch wegen ärztlicherseits geäußelter Befürchtungen, dass sich hohe Hormonwerte oder ein Absetzen der endokrinen Systemtherapie(n) negativ auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken könnten, von einer nachfolgenden Schwangerschaft abgeraten worden sein.

Soweit mir bekannt, sind vergleichbare Daten zu den hier thematisierten Fragestellungen aus Deutschland bisher nicht publiziert worden. Diese müssten jedoch aus den Datensätzen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Köln, und auch aus denen des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), Heidelberg, herauszufiltern sein – eine nach meiner Einschätzung lohnende Aufgabe.

Fazit

- Einschränkungen bei den klinisch herausragenden Ergebnissen der Studie erscheinen aufgrund ihres retrospektiven Settings möglich und werden von den Autoren auch als solche benannt.
- Wegen des relativ geringen Anteils von posttherapeutisch schwanger gewordenen Patientinnen mit BRCA2-Mutationen lässt die Studie keine ausreichenden Aussagen zu möglichen Unterschieden hinsichtlich der primären und sekundären Studienendpunkte zwischen den einzelnen BRCA-Mutations-Typen zu.

- Dennoch: Den Autoren dieser Studie ist die Klärung bestehender Unsicherheiten von zweierlei Seiten zu danken: sowohl vonseiten betroffener erkrankter Mutationsträgerinnen mit posttherapeutisch verbliebener Fertilität und bestehendem Kinderwunsch als auch vonseiten der Ärzte/Ärztinnen, die die jungen Patientinnen nach ihrer Tumorthherapie weiter betreuen und die jetzt für den Fall einer Schwangerschaft mit begründeter Aussicht auf deren Sicherheit und somit zu erwartendem gesunden Kind beraten können.

Rainer Souchon, Berlin

Interessenkonflikt R. Souchon gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM (2013) Challenges of guarantee-time bias. *J Clin Oncol* 31(23):2963–2969. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5283>
2. Valentini A, Lubinski J, Byrski T et al (2013) The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 142:177–185. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2729-1>
3. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al (2011) Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 47:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.007>
4. Lambertini M, Kroman N, Ameye L et al (2018) Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 110(4):426–429. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx206>
5. Iqbal J, Amir E, Rochon PA et al (2017) Association of the timing of pregnancy with survival in women with breast cancer. *JAMA Oncol* 3:659–665. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0248>
6. Lambertini M, DiMaio M, Poggio F et al (2019) Knowledge, attitudes and practice of physicians towards fertility and pregnancy-related issues in young BRCA-mutated breast cancer patients. *Reprod Biomed Online* 38:835–844
7. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B et al (2011) Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 129:1225–1236. <https://doi.org/10.1002/ijc.26045>



Abnehmende Morbidität und Letalität bei Kindern nach Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie: ein Bericht der Childhood Cancer Survivor Study

Martin G. Sauer¹

Angenommen: 24. November 2020 / Online publiziert: 11. Dezember 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Fragestellung Risikoadaptierte Therapieansätze bei der pädiatrischen akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) zielen darauf ab, das Überleben bei Hochrisikokonstellationen durch Therapieintensivierungen zu verbessern und bei Standardrisikopatienten durch weniger intensive Behandlungsschemata Spätfolgen zu reduzieren. Während Ersteres gut gelang, war bisher weniger klar, ob auch Letzteres erreicht wurde. Dies zu beantworten, war Gegenstand der hier zu besprechenden Arbeit.

Methoden Es handelt sich um eine retrospektive, registerbasierte Analyse über 6148 pädiatrische Patienten, die zwischen 1970 und 1999 wegen einer ALL behandelt wurden, und zwar entweder nach Protokollen der 70er-Jahre (70s, hier noch keine Risikostratifizierung) oder nach Behandlungsschemata der 80er- und 90er-Jahre. Hier wurde jeweils in Standardrisiko- und Hochrisikogruppen (80sSR, 80sHR, 90sSR und 90sHR) stratifiziert. Eine letzte Gruppe stellen überlebende Rezidivpatienten bzw. solche dar, die sich einer Knochenmarktransplantation (R/BMT) unterzogen. Verglichen wurden die Inzidenzen der Spätletalität (nicht leukämiebedingt), von Zweitmalignomen (SMN), chronischen Beschwerden und des neurokognitiven Verlaufs. Gesunde Geschwisterkinder und die US-amerikanische Normalbevölkerung dienten als Negativkontrollen.

Ergebnisse Die Gesamletalität nach 20 Jahren aus allen Gruppen lag bei 6,6 % (95 %-CI 6,0–7,1). Verglichen mit den 70s lag die Spätletalität der 90sSR und 90sHR mit 0,2 bzw. 0,3 deutlich niedriger („rate ratio“ [95 %-CI] 0,1–0,7) und war vergleichbar mit der standardisierten Letalitätsrate der US-Bevölkerung. Im Vergleich zu den 70s war in der 90sSR-Gruppe eine geringere Rate an SMN zu verzeichnen („rate ratio“ [95 %-CI] 0,3 [0,1–0,6]), die sich von der normalen US-Population nicht unterschied. Ebenfalls waren in der 90sSR-Gruppe weniger chronische Beschwerden, ein geringeres Ausmaß an Gedächtnisschwäche und weniger Einschränkungen bei der Bewältigung bestimmter Aufgaben zu beobachten.

Schlussfolgerung der Autoren Risikostratifizierte Behandlungsansätze der pädiatrischen ALL haben Spätnebenwirkungen deutlich reduziert und die Spätletalität sowie das Auftreten von Sekundärmalignomen in einen der Normalbevölkerung vergleichbaren Bereich gebracht. Patienten, die in Hochrisikogruppen fallen, weisen jedoch weiterhin eine deutlich erhöhte Rate an Spätfolgen auf, das Spektrum hat sich allerdings verschoben.

Kommentar

Die Behandlungserfolge der pädiatrischen ALL gelten als eine der großen medizinischen Errungenschaften des 20. Jahrhunderts. Diese Erfolge wurden im Wesentlichen durch die Kombination einer intensiven chemotherapeutischen Kombinationstherapie mit einer Schädelbestrahlung erreicht. Letztere senkte das Risiko für ZNS-Rezidive wesentlich [1, 2]. Diese Therapieerfolge waren jedoch mit signifikanten Spätfolgen wie Zweitmalignomen, Schlaganfällen, Kardiomyopathien und Defiziten in der neurokognitiven Entwicklung assoziiert. Über die Jahre konnten verschiedene biologisch-klinische, immunologische, zyto-

Originalpublikation Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, Pui CH et al (2020) Reduced morbidity and mortality in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* (32)12:3982–8.

✉ Prof. Dr. med. Martin G. Sauer
sauer.martin@mh-hannover.de

¹ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Medizinische Hochschule Hannover, OE 6780, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland

genetische und molekulargenetische Charakteristika der ALL mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen assoziiert werden und ermöglichten so eine Risikostratifizierung. In der Folge fokussierten die Therapieansätze auf eine Intensivierung der Therapie in den Hochrisikogruppen, während eine Therapieeskalation bei Standardrisiko eine Reduktion der Spätfolgen bei anhaltend gutem rezidivfreiem Überleben sichern sollte. Dabei konnten beispielsweise die Schädelbestrahlung weitgehend durch CNS-gerichtete Chemotherapeutika ersetzt (intensivierte intrathekale Chemotherapie, Dexamethason, Hochdosis-MTX) und die kumulativen Anthrazyklindosen reduziert werden. Während diese Anstrengungen die gute Leukämiekontrolle in den Standardrisikogruppen verschiedener nationaler Studiengruppen bewahrten [3, 4], waren die erhofften Auswirkungen auf die Spätnebenwirkungen statistisch weniger leicht zu fassen. Nach unserem Kenntnisstand ist die vorliegende Arbeit die erste, die statistisch signifikant zeigen konnte, dass moderne Standardrisikotherapien der pädiatrischen ALL kein erhöhtes Letalitätsrisiko oder Zweitmalignomrisiko im Vergleich zur Normalpopulation mehr haben. Des Weiteren wurde das Risiko schwerer chronischer Folgeerkrankungen, wie der Entwicklung von Kardiomyopathien, Schlaganfällen und neurokognitiven Defiziten, signifikant gesenkt. Nichtsdestotrotz macht uns diese Arbeit deutlich, dass auch heute noch Kinder, die mit modernen Behandlungsschemata (90s) in Hochrisikogruppen behandelt wurden, zwar eine gesenkte Spätletalität, aber weiterhin statistisch ein signifikant erhöhtes Risiko für Zweitmalignome und chronische Folgeschäden haben. Interessanterweise scheint sich hier das Spektrum weg von Kardiomyopathien und neurokognitiven Defiziten hin zu Osteonekrosen und Diabetes mellitus mit entsprechenden Konsequenzen zu verschieben.

Fazit Durch die Risikostratifizierung von Kindern und Jugendlichen mit ALL können wir mittlerweile nicht nur die gute Leukämiekontrolle mit weniger intensiver Therapie bei Standardrisikopatienten erhalten, sondern auch die Spätletalität und -morbidität signifikant senken. Die Möglichkeit, die Schädelbestrahlung durch chemische und biologische ZNS-gerichtete Therapieverfahren zu ersetzen, hatte dabei einen bedeutenden Anteil. Bleibt die hypothetische Frage, was von einer putativen Gruppe 2020s zu erwarten wäre. Bestanden bis in die späten 90er-Jahre die Therapieschemata aus einer Kombination prinzipiell ungerichteter Therapieelemente, ermöglicht uns ein zunehmendes Verständ-

nis biologischer und molekularer Zusammenhänge in der Leukämogenese die Entwicklung zielgerichteter und damit zunehmend spezifischer Therapeutika. Dieses wird die Behandlungsstrategien von Hochrisikopatienten grundlegend verändern und damit wahrscheinlich eine deutliche Reduktion der Spätfolgen auch für diese Patienten ermöglichen [5, 6].

Martin Sauer, Hannover

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

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

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP et al (2010) Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 24:355–370
2. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al (2010) Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24:265–284
3. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann M et al (2008) Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111:4477–4489
4. Hunger SP, Mullighan CG (2015) Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 373:1541–1552
5. Evans WE, Pui CH, Yang JJ (2020) The promise and the reality of genomics to guide precision medicine in pediatric oncology: the decade ahead. *Clin Pharmacol Ther* 107:176–180
6. Pui CH (2020) Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0759-8>



Das ereignisfreie Überleben als Endpunkt, der unter anderem den PSA-Verlauf einbezieht, ist kein Surrogat für das Gesamtüberleben nach Strahlenbehandlung eines lokalisierten Prostatakarzinoms

Carsten Nieder¹

Online publiziert: 26. November 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Fragestellung und Hintergrund Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom wird nach multidisziplinärer Beratung häufig eine externe Strahlenbehandlung empfohlen, welche einen gut dokumentierten kurativen Ansatz darstellt. Abhängig von der Risikostratifizierung, die z. B. das T-Stadium berücksichtigt, sind Vorteile durch eine Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) zu erwarten [1]. In einer kürzlich publizierten Studie betrug das 10-Jahres-Gesamtüberleben über 70 %, aber dieser Wert hängt von der Risikogruppe ab und lässt Raum für weitere Verbesserungen [2]. Die Weiterentwicklung der aktuellen neoadjuvanten und adjuvanten Konzepte im Rahmen klinischer Strahlentherapiestudien erfordert sehr lange Nachbeobachtungszeiten, jedenfalls wenn eine Verbesserung des Überlebens nachgewiesen werden soll. Es wäre von Vorteil, einen früher evaluierbaren (Surrogat-)Endpunkt zu finden, dessen Erreichen z. B. nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit bedeutet, dass mit längerer Nachbeobachtung auch ein signifikanter Unterschied im Überleben zu sehen sein wird. Als mögliches Surrogat wurde in der hier kommentierten Studie das ereignisfreie Überleben (EFÜ) untersucht [3].

Material und Methodik Eine Arbeitsgruppe namens Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP) Working Group evaluierte zunächst 22.825 Patientendatensätze, die in 28 randomisierten Studien aus Australien, Kanada, Europa, Neuseeland und den USA generiert worden waren. Das EFÜ wurde vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten Rezidivs (biochemisches Rezidiv, lokales oder regionales Rezidiv, Fernmetastasen) oder des Todes berechnet. Ein bioche-

misches Rezidiv wurde nach der gebräuchlichen RTOG-ASTRO-Phoenix-Definition von 2006 festgestellt (prostata-spezifisches Antigen [PSA] Nadir plus 2). Auch der Beginn einer neuen Therapie bereits vor Erreichen eines solchen PSA-Anstiegs wurde als Rezidiv, d.h. Ereignis, gezählt. Methodisch hat man sich an einer früheren Arbeit der ICECaP orientiert, die das fernmetastasenfreie Überleben als Surrogat des Gesamtüberlebens untersucht hatte [4].

Ergebnisse Es konnten letztlich 10.350 Patientendatensätze inkludiert werden. Etwa 60 % der Patienten hatten ein lokalisiertes Karzinom mit Hochrisikofaktoren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 10 Jahre. Insgesamt waren etwas mehr als 6000 Ereignisse eingetreten, hauptsächlich biochemische Rezidive (56 %) und nichttumorbedingte Todesfälle (23 %). Das mediane EFÜ betrug 6 Jahre. Die 5-Jahres-Raten (Kaplan-Meier-Kurven) lagen bei 56 % (EFÜ), 80 % (fernmetastasenfreies Überleben) und 84 % (Gesamtüberleben). Das mediane Überleben ab dem Zeitpunkt eines Rezidivs betrug 7,4 Jahre. Das Überleben nach Fernmetastasierung war erheblich kürzer, im Median 1,9 Jahre. Es wurden lediglich schwache Zusammenhänge zwischen dem EFÜ und dem Gesamtüberleben gefunden, auch für statistische Modelle, bei denen nichttumorbedingte Todesfälle herausgerechnet worden waren. Nur im Falle einer erheblichen Verbesserung des EFÜ in einem experimentellen Studienarm (67 % Risikoreduktion, in der Praxis sehr schwer zu erreichen) könnte man sich nach ausreichender Nachbeobachtung auch auf ein verbessertes Gesamtüberleben freuen.

Schlussfolgerung Das EFÜ ist ein schwaches Surrogat für das Gesamtüberleben und deshalb nicht als intermediärer klinischer Endpunkt geeignet, der in Phase-III-Studien zu einer schnelleren Schlussfolgerung führen kann, d.h., das Gesamtüberleben zuverlässig ersetzen kann.

✉ Prof. Dr. med. Carsten Nieder
carsten.nieder@nlsh.no

¹ 8092 Bodø, Norwegen

Kommentar

Die ICECaP-Arbeitsgruppe hat sich einer relevanten Fragestellung gewidmet: Wie lange muss es dauern, um in Phase-III-Studien medizinischen Fortschritt nachzuweisen, wenn die behandelte Erkrankung eigentlich schon recht gut therapiert werden kann und die meisten Patienten nach 10 Jahren noch am Leben sind. Das lokalisierte Prostatakarzinom ist in diesem Zusammenhang sowohl eine Erfolgsgeschichte als auch Quelle der Frustration, wie auch in Kommentaren und Editorials zu erstmals publizierten randomisierten Studien immer wieder zu lesen ist. Wenn die Überlebensdaten der 10–15 Jahre zuvor konzipierten Studien vorgelegt werden, kommt sofort der Hinweis auf die inzwischen wesentlich verbesserte Diagnostik (Staging), die präzisere Verabreichung der Strahlendosis mit Möglichkeit zur Dosiseskala-tion und die bessere systemische Therapie für Patienten mit kastrationsresistenter und/oder metastasierter Erkrankung. Deshalb würde man natürlich sehr gern schon sehr rasch wissen, ob ein experimenteller Studienarm besser als der Standardarm abschneidet, d.h., lange bevor die Überlebensdaten herangereift sind. Der ideale Test würde vielleicht schon im ersten Jahr das Endergebnis vorhersagen. Wie das gelingen könnte, ist natürlich eine offene Frage, aber innovative Biomarker werden sicherlich weiter untersucht werden [5]. Das könnten zirkulierende Tumorzellen oder deren Bestandteile sein, aber auch bildbasierte Methoden.

Das hier untersuchte EFÜ hat in keiner der getesteten Varianten überzeugt, was wissenschaftlich enttäuschen mag, aber für Patienten mit PSA-Anstieg eine interessante Information darstellt. Es ist nämlich keineswegs sicher, dass ein biochemisches Rezidiv letztlich zum Tod führen muss (medianes Überleben 7,4 Jahre ab jeglicher Art eines Rezidivs, teilweise basiert auf Studien aus der Ära vor den derzeit verfügbaren Therapieoptionen). Die inkludierten Patienten (intermediäres oder hohes Risiko) hatten nach kurativer primärer Strahlentherapie ein zirka 10 prozentiges Risiko, am Tumor zu versterben. Diese Information muss natürlich im Kontext des Alters und der Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt eines Rezidivs sowie der PSA-Verdoppelungszeit und anderer tumorbiologischer Faktoren bewertet werden. Außerdem wird die Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie immer auch Nachteile mit sich bringen, z.B. Nebenwirkungen oder die Unsicherheit über den weiteren Krankheitsverlauf.

Eine kleinere amerikanische Studie (764 US-Veteranen) berichtete, dass eine Serumtestosteronsuppression von <50 ng/dl ein günstiger Faktor war (Reduktion von biochemischen Rezidiven und Metastasen; [6]). Die Studie NRG/RTOG 9202 konnte zeigen, dass Patienten, die nach 3 Jahren noch kein biochemisches Rezidiv hatten, besse-

re Überlebenschancen aufwiesen (relative Risikoreduktion von 39%; [7]). Im Fall eines so frühen Rezidivs ließen sich 50% der späteren Todesfälle auf das Prostatakarzinom zurückführen (verglichen mit 19%, wenn der PSA-Wert 3 Jahre lang innerhalb der erlaubten Grenze lag). Interessanterweise hatte die andere Studie der ICECaP-Arbeitsgruppe gezeigt, dass das fernmetastasenfreie Überleben deutlich mit dem Gesamtüberleben korreliert [4]. Der noch früher auftretende Endpunkt EFÜ kann dagegen nicht zur beschleunigten Studiauswertung herangezogen werden.

Fazit

Trotz guter Behandlungsergebnisse besteht weiterer Forschungsbedarf, sowohl was die Primärtherapie als auch was das biochemische und erst recht was das klinische Rezidiv betrifft. Das Auftreten von Fernmetastasen konnte bereits als Surrogat für das Gesamtüberleben nach Strahlentherapie identifiziert werden, ist aber kein wirklich früher Endpunkt klinischer Studien. Der komplexe Endpunkt EFÜ wird von den Autoren der Studie nicht empfohlen.

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

Interessenkonflikt C. Nieder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Beck M, Böhmer D, Aebbersold DM et al (2020) Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer: statement from the DEGRO working group on prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 196:109–116
2. Malone S, Roy S, Eapen L et al (2020) Sequencing of androgen-deprivation therapy with external-beam radiotherapy in localized prostate cancer: a phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 38:593–601
3. Xie W, Regan MM, Buyse M et al (2020) Event-free survival, a prostate-specific antigen-based composite end point, is not a surrogate for overall survival in men with localized prostate cancer treated with radiation. *J Clin Oncol* 38:3032–3041
4. Xie W, Regan MM, Buyse M et al (2017) Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:3097–3104
5. Hartman HE, Jackson WC (2020) Surrogate endpoints in localized prostate cancer. *Cancer J* 26:48–52
6. Bryant AK, McKay RR, Kader AK et al (2019) Substrate testosterone nadir and clinical outcomes in intermediate- or high-risk localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103:1068–1076
7. Dignam JJ, Hamstra DA, Lepor H et al (2019) Time interval to biochemical failure as a surrogate end point in locally advanced prostate cancer: analysis of randomized trial NRG/RTOG 9202. *J Clin Oncol* 37:213–221