



Meningeomrisiko nach der Behandlung von Krebs im Kindesalter. Eine gepoolte Datenanalyse

Beate Timmermann¹ · Rolf-Dieter Kortmann²

Angenommen: 7. November 2022 / Online publiziert: 21. Dezember 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Das Meningeom ist der häufigste Zweittumor nach kranialer Bestrahlung bei Überlebenden von Krebs im Kindesalter, aber es gibt immer noch Unsicherheiten hinsichtlich des Ausmaßes der Dosis-Wirkungs-Beziehung, potenzieller modifizierender Faktoren für das Strahlenrisiko und der Rolle der Chemotherapie.

Ziel Bewertung des Meningeomrisikos bei Überlebenden von Krebs im Kindesalter nach Strahlentherapie und Chemotherapie und Identifizierung möglicher modifizierender Faktoren des strahlenassoziierten Risikos.

Design, Setting und Teilnehmer Diese internationale Fall-Kontroll-Studie bündelte Daten aus 4 lokalen Fall-Kontroll-Studien von Überlebenden von Krebs im Kindesalter, die zwischen 1942 und 2000 diagnostiziert und bis 2016 nachbeobachtet wurden. Fälle, bei denen ein Meningeom nach Therapie diagnostiziert wurde, wurden als Studienteilnehmer definiert. Eine Matched-pair-Kontrollgruppe wurde nach Geschlecht, Alter bei der ersten Krebsdiagnose und Dauer der Nachsorge gebildet. Die Daten wurden von Juli 2019 bis Juni 2022 analysiert.

Originalpublikation Withrow DR, Anderson H, Armstrong GT et al (2022) Pooled Analysis of Meningioma Risk Following Treatment for Childhood Cancer. *JAMA Oncol.* Oct 6. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.4425>. (Online ahead of print. PMID: 36201196).

✉ Prof. Dr. Beate Timmermann
beate.timmermann@uk-essen.de

¹ Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinik Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig, Stephanstrasse 9a, 04103 Leipzig, Deutschland

Strahlenexposition Strahlendosis (Gy) am Ort des Meningeoms und kumulative Chemotherapiedosen, einschließlich intrathekaler und systemischer Methotrexatdosen.

Methode Die Hauptauswertungsgröße war die Meningeomentstehung, berechnet aus dem Kreuzproduktverhältnis Odds Ratios (OR) und der entsprechenden Excess Odds Ratios pro Gray (EOR/Gy).

Ergebnisse Die Analyse umfasste 273 Überlebende von Krebs im Kindesalter, die ein Meningeom (Fälle) entwickelten, und 738 Überlebende ohne Meningeom (Kontrollen), mit insgesamt 1011 Personen (mittleres [„interquartile range“, IQR] Alter bei der ersten Krebsdiagnose 5,0 [3,0–9,2] Jahre; 599 [59,2%] weiblich). Die mediane (IQR) Zeit seit dem ersten Tumor betrug 21,5 (15,0–27,0) Jahre. Die Erhöhung der Strahlendosis war mit einem erhöhten Risiko für Meningeome verbunden (EOR/Gy, 1,44; 95 %-CI 0,62–3,61). Es gab keine Hinweise auf eine Abweichung von der Linearität ($P=0,90$). Im Vergleich zu Überlebenden, die keiner Strahlentherapie ausgesetzt waren, hatten diejenigen, die Dosen von 24 Gy oder mehr erhielten, eine mehr als 30-fach höhere Wahrscheinlichkeit, ein Meningeom zu entwickeln (OR 33,66; 95 %-CI 14,10–80,31). Die Dosis-Wirkungs-Beziehung war bei Patienten, die im Alter von 10 Jahren oder älter behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten, die vor dem Alter von 10 Jahren behandelt wurden (EOR/Gy 0,57; 95 %-CI 0,18–1,91 vs. 2,20; 95 %-CI 0,87–6,31; P für Heterogenität=0,03). Das mit Strahlung verbundene Risiko blieb 30 Jahre nach der Exposition signifikant erhöht (EOR/Gy 3,76; 95 %-CI 0,77–29,15). Die Autoren fanden ein erhöhtes Risiko für Meningeome bei Kindern, die Methotrexat erhalten hatten (OR 3,43; 95 %-CI 1,56–7,57), aber keine Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung oder Wechselwirkung mit der Strahlendosis.

Schlussfolgerungen und Relevanz Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Meningen insbesondere bei Kindern,

die vor dem 10. Lebensjahr behandelt werden, sehr strahlenempfindlich sind. Die Ergebnisse unterstützen die Reduzierung der Ganzhirnbestrahlung in den letzten Jahrzehnten und die Priorisierung von Ansätzen, die die Strahlenbelastung in gesundem Gewebe für Kinder begrenzen. Die Persistenz eines Risikos für Meningeome auch über 30 Jahre nach kranialer Strahlentherapie könnte dazu beitragen, entsprechende Richtlinien für die Nachsorge zu modifizieren.

Kommentar

Die Entstehung von Zweittumoren nach Strahlenexposition ist unverändert ein wichtiger Gegenstand der radioonkologischen Forschung, insbesondere in der kurativen Therapie von Tumoren im Kindesalter. Sekundäre ZNS-Tumoren bei Kindern sind dabei besonders relevant, sie stellen den häufigsten Zweittumor nach RT dar [1]. Nach aktuelleren Analysen liegt das Risiko, ein Meningeom zu entwickeln, bei ca. 0,3 % nach 15 Jahren bzw. bei 6 % 40 Jahre nach Primärdiagnose bzw. Therapie, ohne dass ein Plateau zu erkennen ist [1, 2]. Aufgrund des geringen Risikos ist es demzufolge unerlässlich, möglichst umfangreiche Patientenkohorten über einen sehr langen Zeitraum nachzubeobachten. Darüber hinaus sind detaillierte Angaben zur Bestrahlung und den häufig zusätzlichen intensiven systemtherapeutischen Behandlungen notwendig, um zu einer sinnvollen Aussage zu kommen. Diese Anforderungen können die derzeit existierenden nationalen Krebsregister nicht oder nur unzureichend erfüllen. Aus diesem Grunde ist die Initiative, sich mit 4 großen internationalen, renommierten Krebszentren mit umfangreichen Datensätzen zusammenzuschließen, eine notwendige Grundlage, um eine umfassende, detaillierte Datenanalyse durchführen zu können. In der Serie konnte die bereits bekannte Dosis-Wirkungs-Beziehung nach einer kranialen Bestrahlung belegt werden, besonders bei jungen Kindern (unterhalb des 10. Lebensjahrs). Das Risiko für ein Meningeom war, unabhängig von der Bestrahlungsdosis, gegenüber der Kontrollgruppe um den Faktor 11,02 erhöht. Bei Dosierungen über 24 Gy war das Risiko sogar 30-fach erhöht. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung war linear. Auch nach Methotrexat war das Risiko für die Entstehung eines Meningeoms erhöht (um den Faktor 3,43). Weitere potenzielle Kofaktoren wie Nachbeobachtungszeitraum und Art anderer zusätzlicher Chemotherapie zeigten in dieser Analyse keinen modifizierenden Einfluss, ohne dass eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden konnte.

Die Studie hat verschiedene Stärken und Schwächen. Zu den Stärken zählen sicher sowohl die große Untersuchungskohorte, aber auch die sehr gründliche statistische Aufarbeitung der Daten. Als Schwäche ist eine nur abgeschätzte, ortsaufgelöste Dosisrekonstruktion zu nennen, die sicherlich Unsicherheiten birgt. Auch muss postuliert werden,

dass bei unterschiedlichen Primärtumoren unterschiedliche Nachsorgekonzepte und Bildgebungen erfolgt sein werden. Unzureichend wurde die Latenzzeit des Auftretens eines Meningeoms in Abhängigkeit von der Strahlendosis untersucht. In der Publikation von Müller et al. (2012) wurden mittlere Latenzzeiten zwischen 10 und 24 Jahren, nach niedrigen Dosierungen zwischen 35 und 48 Jahren zitiert [3]. Diese Latenzzeiten könnten jedoch im Kleinkindesalter auch deutlich unterschritten werden. Im Register für Meningeome im Kindesalter (HIT-ENDO) waren interessanterweise 3 von 5 Meningeomen atypische bzw. anaplastische Subtypen, was das Ereignis eines sekundären Meningeoms auch in Hinblick auf die Prognose noch bedeutsamer macht [3]. Bei Müller et al. hatten alle Kinder übrigens in der Primärtherapie zusätzlich eine intensive Chemotherapie erhalten, ähnlich wie die Kinder in der hier vorliegenden Analyse. In Bezug auf den Einfluss der Chemotherapie bleibt es sicher eine wichtige Frage, inwieweit neue Substanzen sich in Bezug auf Sekundärmalignome auswirken werden. In der hier vorliegenden Analyse wurden nur „klassische“ Chemotherapeutika untersucht, von denen nur Methotrexat einen Einfluss auf das Sekundärmalignomrisiko eines Meningeoms gezeigt hat.

Entscheidend ist aber sicher, dass die hier kommentierte Arbeit wichtige Anhalte dafür liefert, dass gerade bei jungen Kindern auch relativ niedrige Strahlendosen Risiken bergen, die wir nach unseren Möglichkeiten minimieren müssen.

Hierzu kann die Protonentherapie hoffentlich einen wichtigen Beitrag leisten, weswegen insbesondere bei Kindern die Protonentherapie zunehmend eingesetzt wird. Skeptiker hinterfragten immer wieder, ob denn die für die Protonentherapie typische Dosisersparung im Mittel- und Niedrigdosisbereich überhaupt einen klinischen Nutzen haben würde. Bei einer Reduzierung der Integraldosis um den Faktor 2–3 durch die Verwendung von Protonen ergaben die Risikoabschätzungen eine Senkung des Zweittumorrisikos um den Faktor 2–15 – in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie beispielsweise Zielvolumen oder Alter des Patienten [4, 5].

Aber auch erste klinische Daten ergaben im Rahmen der SEER Database Anhalte dafür, dass sich die Dosis-Volumen-Einsparung durch eine Protonentherapie günstig auf eine reduzierte Zweittumorrate auswirken konnte [6]. Sicherlich am interessantesten in Hinblick auf die Senkung des Zweittumorrisikos durch Protonen im Vergleich zu photonbasierten Radiotherapietechniken ist die 2020 publizierte Arbeit von Xiang et al. [7]. Hierbei wurden mehr als 450.000 Patienten der National US Cancer Database in Hinblick auf ihre Zweittumorinzidenz untersucht, welche XRT, IMRT oder eine PBT erhalten hatten. Die Inzidenz nach PBT war signifikant niedriger als nach einer RT mit XRT oder IMRT, wohingegen sich die Risiken von einer

IMRT vs. einer 3-D-CRT nicht unterschieden. Bei allen bisher gewonnenen klinischen Belegen wurden nicht nur Kinder, sondern auch Erwachsene in die Untersuchungen eingeschlossen. Auch wurden unterschiedliche Zweittumortypen, unabhängig von der Empfindlichkeit der Gewebetypen, bewertet. Man mag annehmen, dass der Unterschied des Zweittumorrisikos noch größer sein müsste, wenn es sich um Kinder und sehr empfindliche Gewebestrukturen wie offenbar die Meningen handelt.

Mit der vorliegenden Arbeit von Withrow et al. verdichten sich also gerade für kraniale Behandlungen die Hinweise darauf, dass die Protonentherapie für Erkrankungen im Kindesalter einen hohen Stellenwert hat. Hierfür ist das Ergebnis der Autoren, dass die Hirnhäute zu den strahlenempfindlichsten Geweben gehören, insbesondere bei Kindern unter 10 Jahren, ein wichtiges Argument. Die Dosierungen bei der (Ganz-)Hirnbestrahlung sollten so weit wie möglich abgesenkt werden, und es sind Strahlentherapieansätze zu verwenden, die die Exposition von gesundem Gewebe begrenzen. Die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Radioonkologie (APRO) und die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) haben folgerichtig die Rolle der Protonentherapie für kindliche Tumorerkrankungen hervorgehoben und die Kindertumoren im kurativen Therapiekonzept als gesicherte Indikation für die Nutzung der Protonentherapie genannt [8, 9]. Ebenfalls muss aber der Hinweis der Autoren ernst genommen werden, dass aufgrund des Auftretens von Meningeomen als Zweittumoren auch nach 30 Jahren eine entsprechende Berücksichtigung in der Anpassung der Nachsorgeprogramme und der nachhaltigen Patientenaufklärung erforderlich ist, für die wir Strahlentherapeuten eine große Mitverantwortung haben.

Fazit

Die bekannte Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Entstehung eines strahleninduzierten Meningeoms konnte innerhalb einer umfangreichen und detaillierten, kooperativen Studie mit 4 großen Zentren nachgewiesen werden. Die bekannten langen Latenzzeiten konnten belegt werden. Das tatsächliche Risiko für ein Meningeom als Zweittumor im Niedrigdosisbereich kann nach dieser Analyse nicht exakt abgeschätzt werden. Bei der hier nachgewiesenen Dosis-Wirkungs-Beziehung vorwiegend bei Kindern unter 10 Jahren empfiehlt es sich, Bestrahlungstechniken einzusetzen, die optimal eine Reduktion der integralen Dosis im Cerebrum erreichen. Hierbei nimmt natürlicherweise die Nutzung der Protonentherapie gerade bei jungen Kindern mit ZNS-Tumor eine zunehmend zentrale Rolle ein, worauf die APRO und DEGRO bereits in ihren Positionspapieren hingewiesen haben. Trotz zahlreicher Schwächen dieser Analyse werden die Daten eine wesentliche Säule bilden, an

der sich zukünftige Studien und Nachsorgeprojekte orientieren werden. Die Rolle der Systemtherapien, insbesondere der neuen Substanzen, bleibt noch zu klären.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt B. Timmermann und R.-D. Kortmann geben 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. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Arnold MA, Hammond S, Howell RM, Smith SA, Weathers RE, Henderson TO, Gibson TM, Leisenring W, Armstrong GT, Robison LL, Neglia JP (2017) Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among 5-year survivors of childhood cancer, 1970–2015. *JAMA* 317(8):814–824. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0693>
2. Bowers DC, Moskowitz CS, Chou JF, Mazewski CM, Neglia JP, Armstrong GT, Leisenring WM, Robison LL, Oeffinger KC (2017) Morbidity and mortality associated with meningioma after cranial radiotherapy: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 35(14):1570–1576. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.1896>
3. Müller HL, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Sörensen N, Kortmann RD, study committee of HIT Endo (2012) Meningioma as second malignant neoplasm after oncological treatment during childhood. *Strahlenther Onkol* 188(5):438–441. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0082-7>
4. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U (2002) Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(3):824–829. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02982-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02982-6)
5. Tamura M, Sakurai H, Mizumoto M, Kamizawa S, Murayama S, Yamashita H, Takao S, Suzuki R, Shirato H, Ito YM (2017) Lifetime attributable risk of radiation-induced secondary cancer from proton beam therapy compared with that of intensity-modulated X-ray therapy in randomly sampled pediatric cancer patients. *J Radiat Res* 58(3):363–371. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrw088>
6. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ (2013) Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87(1):46–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.04.030>
7. Xiang M, Chang DT, Pollom EL (2020) Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal



Fertilitätserhaltung bei Brustkrebs – ein Risiko?

Kathrin Hartwig¹

Angenommen: 1. Dezember 2022 / Online publiziert: 12. Dezember 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund und Ziele Junge Frauen mit einem Mammakarzinom („breast cancer“ [BC]) erhalten oftmals eine intensivere Behandlung mit Chemotherapie. Eine häufige chemotherapiebedingte Morbidität ist die Unfruchtbarkeit [1]. Außerdem wird Frauen mit hormonsensiblen Krebsarten empfohlen, eine 5–10 Jahre andauernde adjuvante endokrine Therapie durchzuführen. Dadurch verschiebt sich das Eintreten einer möglichen Schwangerschaft und häufig führt dieser lange Zeitraum zu einem natürlichen Rückgang der Fruchtbarkeit [2].

Brustkrebs ist somit die häufigste Indikation für eine Fertilitätserhaltung („fertility preservation“ [FP]) bei Frauen im reproduktiven Alter [3]. Etablierte Methoden der FP sind die Kryokonservierung von Embryonen (in Deutschland nicht erlaubt), Eizellen und Eierstockgewebe [4]. Hierfür werden – wenn es der Zustand der Patientin erlaubt – kontrollierte Stimulationsbehandlungen („controlled ovarian stimulation“ [COS]) durchgeführt, um Embryonen oder Eizellen zu gewinnen. Diese Stimulationsbehandlungen führen im Körper der Frau zu überphysiologischen Östradiolspiegeln, die das Tumorwachstum bei hormonsensitiven BC theoretisch stimulieren könnten und zu einem Voranschreiten der Erkrankung und einer konsekutiv schlechteren Prognose führen könnten [5]. Mittlerweile wurden auch potenziell sicherere Stimulationsprotokolle mit Hinzunahme von Tamoxifen oder Letrozol entwickelt, um die Östrogenproduktion zu unterdrücken und das Risiko eines therapieinduzierten Tumorprogresses zu minimieren [6]. In früheren Berichten wurde auf die Notwendigkeit von größeren Studien zur onkologischen Sicherheit der FP

hingewiesen. Das Ziel der vorliegenden Kohortenstudie war es, die langfristige Sicherheit der FP mit und ohne hormonelle Stimulation in einer großen, landesweiten Kohorte junger Frauen mit BC zu untersuchen.

Patientinnen und Methoden Es handelt sich um eine bevölkerungsbasierte, landesweite Kohortenstudie an Frauen im reproduktiven Alter (hier definiert als 18–44 Jahre), bei denen zwischen 1994 und 2017 in Schweden ein Brustkrebs diagnostiziert wurde. Für die zu untersuchende Kohorte wurden alle Frauen mit BC-Diagnose identifiziert, die sich zwischen dem 1. Januar 1994 und dem 30. Juni 2017 in einem FP-Programm der schwedischen Universitätskliniken einer FP unterzogen hatten. Die Kontrollkohorte (BC-Diagnose und keine FP) wurde anhand verschiedener Qualitätsregister ausgewählt [7]. Für jede Frau, die einer FP ausgesetzt war, wurden zwei Vergleichspersonen aus der Bevölkerung mit BC, aber ohne FP-Exposition nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Die Patientinnen wurden bezüglich der geografischen Region, des Alters und des Kalenderzeitraums bei der Diagnose abgeglichen. Ausschlusskriterien waren ein Carcinoma in situ, Fernmetastasen, Tumorstadium T4 und ein bilateraler Brustkrebs sowie Frauen ohne chirurgische Therapie. Insgesamt kamen 1275 Frauen für die Studie infrage, wobei das Verhältnis zwischen Kohorte und Kontrollkohorte bei 1 zu 2 lag. Durch die Verknüpfung mit mehreren schwedischen Bevölkerungsregistern konnten weitere Daten der Patientinnen abgerufen werden.

Die Variable war die FP, die nochmals in zwei Gruppen eingeteilt wurde: 1. Kryokonservierung von Eizellen und/oder Embryonen mit hormoneller Stimulation (hormonelle FP) und 2. Kryokonservierung von Eierstockgewebe ohne hormonelle Stimulation (nichthormonelle Stimulation). Eine Kombination aus beiden Verfahren wurde als hormonelle Stimulation kategorisiert. Die hormonelle FP wurde weiter nach der gleichzeitigen Verabreichung von Letrozol oder Standardstimulationsprotokollen unterteilt.

Der primäre Endpunkt war die krankheitsspezifische Sterblichkeit für die gesamte Kohorte. Der sekundäre Endpunkt war jedes Todesereignis oder das Auftreten eines

Originalpublikation Marklund A et al (2022) Relapse rates and disease-specific mortality following procedures for fertility preservation at time of breast cancer diagnosis. *JAMA Oncol* 8(10):1438–1446. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3677>

✉ Kathrin Hartwig
kathrin1997@gmx.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

Rezidivs. Daten zur Mortalität lagen für die gesamte Kohorte vor, wohingegen Daten zum Rezidiv nur für eine Subkohorte (723 Patientinnen) vorlagen. Das krebspezifische Überleben wurde definiert als die Zeit bis zum Tod durch BC und das rückfallfreie Überleben als die Zeit bis zum Rückfall oder Tod.

Ergebnisse Die endgültige Studienpopulation umfasste 1275 Frauen, von denen sich 425 Frauen einer FP-Behandlung unterzogen: Kryokonservierung von Eierstockgewebe bei 58 Frauen, COS zur Kryokonservierung von Eizellen und/oder Embryonen bei 362 Frauen und eine Kombination dieser Methoden bei 5 Frauen. Das Rückfallrisiko wurde in der Subkohorte von 723 Frauen untersucht, von denen 198 mit hormoneller FP, 43 mit nichthormoneller FP und 482 ohne Exposition behandelt wurden.

Tod aufgrund von BC trat bei 17 Frauen mit hormoneller FP auf, bei 7 Frauen mit nichthormoneller FP und bei 80 Frauen ohne FP. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,0 Jahre bei den Frauen mit hormoneller FP und 3,8 Jahre bei den entsprechenden Kontrollpersonen. Bei Frauen mit nichthormoneller FP und deren Kontrollpersonen betrug die Nachbeobachtungszeit 6,7 Jahre. In den statistischen Auswertungen ergab sich weder in der Kohorte „hormonelle FP“ noch in der Kohorte „nichthormonelle FP“ eine signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Kontrollkohorte: Die bereinigte Hazard Ratio in Bezug auf die krankheitsspezifische Sterblichkeit lag bei Frauen mit hormoneller FP bei 0,59 und bei Frauen mit nichthormoneller FP bei 0,51.

Eine Subkohorte von 723 Frauen wurde weiter untersucht, um detaillierte Informationen über Rezidive zu beschreiben: Bei 97 Frauen ohne FP traten Rückfälle oder BC-bedingte Todesfälle auf. In der Gruppe „hormonelle FP“ waren es 26 Frauen und in der Gruppe „nichthormonelle FP“ waren es 9 Frauen. Die medianen Nachbeobachtungszeiten lagen bei 5,3 Jahren (Frauen mit hormoneller FP) und 4,9 Jahren in der Kontrollgruppe und bei 7,0 Jahren (Frauen mit nichthormoneller FP) und 6,9 Jahren in der Kontrollgruppe. Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Rückfall- oder Sterberate zwischen den verschiedenen Gruppen. Die BC-spezifische Überlebensrate betrug in der Gruppe „hormonelle FP“ 96 %, sie lag bei 93 % in der Gruppe „nichthormonelle FP“ und bei 90 % in der Kontrollgruppe. Schätzungen des BC-spezifischen Überlebens nach 10 Jahren lagen bei 88 % in der Gruppe „hormonelle FP“, 90 % in der Gruppe „nichthormonelle FP“ und 81 % in der Kontrollgruppe. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 89 % bei Frauen mit hormoneller FP, 83 % bei Frauen mit nichthormoneller FP und 82 % bei Frauen ohne FP. Nach 19 Jahren betrug die Raten 82 %, 80 % und 73 %. Es gab im Vergleich COS mit oder oh-

ne Letrozol keine signifikanten Unterschiede bei der BC-bezogenen Mortalität oder beim Rückfall.

Schlussfolgerungen der Autoren Die hier erhobenen Daten stehen im Einklang mit früheren Erkenntnissen [8]. Das krankheitsspezifische und das rezidivfreie Überleben bei Frauen mit BC-Diagnose und hormoneller FP und bei Frauen mit nichthormoneller FP ist genauso lang wie bei Frauen mit BC-Diagnose ohne FP-Behandlung. Die Ergebnisse liefern zusätzliche Erkenntnisse über die Sicherheit der FP-Verfahren und können im Praxisalltag Frauen mit BC-Diagnose, die ihre Fruchtbarkeit erhalten möchten, bei der Entscheidung helfen. Betroffene Patientinnen sollten bei Interesse an einer Fertilitätsberatung teilnehmen und die verfügbaren Informationen über die Sicherheit der angebotenen Verfahren erhalten.

Kommentar

Diese landesweite schwedische Studie von Marklund et al. aus dem Jahr 2022 bringt weitere Sicherheit bezüglich des Themas Fertilitätserhalt bei gebärfähigen Frauen mit BC-Diagnose. Die große Fallzahl von 1275 Patientinnen erlaubt eine robuste Analyse und ergänzt die bisherigen Studien. Die Erhaltung der Fruchtbarkeit ist mittlerweile ein wichtiges Thema, das mit Patientinnen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert wurde, besprochen werden sollte. Für Frauen wird die Kryokonservierung von Eizellen als erste FP-Option empfohlen, wenn genügend Zeit für die Durchführung einer COS bleibt. Bei Frauen mit ausreichender Ovarialreserve kann auch eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe angestrebt werden, wenn eine Chemotherapie unverzüglich begonnen werden muss. Beide Verfahren sind in der hier durchgeführten Studie im Vergleich zu Frauen mit BC-Diagnose, die keine FP-Behandlung erhalten haben, als gleichwertig und gleich sicher anzusehen im Hinblick auf Überleben und Rezidivraten.

Ein Vorteil der Studie sind die große Größe der landesweiten Kohorte und ihre Vergleichspersonen, die mithilfe von bevölkerungsbezogenen Qualitätsregistern ausgewählt wurden. Den Registern konnten auch detaillierte Informationen zu Krankheits- und Behandlungsmerkmalen entnommen werden.

Obwohl die Studie eine längere Nachbeobachtungszeit aufweist als andere vorige Studien, wäre es wünschenswert, wenn die Nachbeobachtungszeit noch länger wäre. Ferner liefert die Studie keine Informationen zu anderen Outcome-Ereignissen wie zum Beispiel Therapiekomplicationen, Lebensqualität oder späteren Schwangerschaften. Es wäre wünschenswert, auch diese Faktoren zu untersuchen.

Kathrin Hartwig, Kiel

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt K. Hartwig 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

Verwendete Literatur

1. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L (2006) Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24(24):4044–4046. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.9823>
2. Rosenberg SM, Gelber S, Gelber RD et al (2017) Oncology physicians' perspectives on practices and barriers to fertility preservation and the feasibility of a prospective study of pregnancy after breast cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* 6(3):429–434. <https://doi.org/10.1089/jayao.2017.0031>

3. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J et al (2004) Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 22(20):4174–4183. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.159>
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2019) Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 112(6):1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013>
5. Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, Sullivan MW, Batt RE, Yeh J (2006) Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 86(3):588–596. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.086>
6. Dahhan T, Balkenende EME, Beerendonk CCM et al (2017) Stimulation of the ovaries in women with breast cancer undergoing fertility preservation: alternative versus standard stimulation protocols; the study protocol of the STIM-trial. *Contemp Clin Trials* 61:96–100. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.07.009>
7. Löfgren L, Eloranta S, Krawiec K, Asterkvist A, Lönnqvist C, Sandelin K, steering group of the National Register for Breast Cancer (2019) Validation of data quality in the Swedish National Register for Breast Cancer. *BMC Public Health* 19(1):495. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6846-6>
8. Moravek MB, Confino R, Smith KN et al (2018) Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertil Steril* 109(2):349–355. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.029>

Weiterführende Literatur

9. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AMWF. Stand: Juni 2021. Abgerufen am: 22. Nov. 2022.

- mal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy. *Cancer* 126(15):3560–3568. <https://doi.org/10.1002/cncr.32938>
8. DEGRO/APRO (2021) Positionspapier zur Protonentherapie bei Kindern. <https://www.degro.org/wp-content/uploads/2021/11/2021-08-Positionspapier-Partikeltherapie-aktualisierte-Fassung.pdf>. Zugegriffen: 28. Okt. 2022
9. DEGRO/APRO (2019) Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland. https://www.degro.org/wp-content/uploads/2019/07/201907_StellungnahmeProtonen_final.pdf. Zugegriffen: 28. Okt. 2022