



Sekundärneoplasien nach onkologischer Therapie

Der Nutzen der Strahlentherapie überwiegt

THOMAS HERRMANN, WOLFGANG DÖRR

Durch onkologische Behandlungen nehmen die Heilungsraten zu. Die Überlebenszeiten werden länger. Dadurch erhöht sich aber auch die Zahl der Patienten, die erneut an einem Tumor erkranken können. Wie hoch dieses Risiko ist, hängt von der Art der Behandlung des Ersttumors ab. Das muss im Aufklärungsgespräch berücksichtigt werden.



Jede Krebsbehandlung kann potenziell Tumoren induzieren – auch die Bestrahlung.

© Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Technische Universität Dresden

Die Weiterentwicklung onkologischer Behandlungen führt zunehmend zu besseren Heilungsraten und längeren Überlebenszeiten. Mit dem Überleben steigt für die Patienten das Risiko, eine neue Neoplasie zu entwickeln; es entspricht mindestens dem einer vergleichbaren Person ohne vorherige Tumorerkrankung. Dieses Risiko wird auch durch die Art der Behandlung des Ersttumors beeinflusst. In den letzten Jahren ist deshalb die mögliche Induktion von Sekundärneoplasien nach onkologischen Therapieverfahren, d. h. Strahlen- und Chemotherapie, zunehmend in das Interesse der Öffentlichkeit und der wissenschaftlichen Fachgesellschaften gerückt. Dies führt zu grundsätzlichen Diskussionen über den Nutzen verschiedener, auch neuerer therapeutischer Maßnahmen. Dazu

zählen Verfahren, welche niedrige Strahlendosen auf relativ ausgedehnten Volumina des Körpers des Patienten verteilen (intensitätsmodulierte Strahlentherapie, IMRT) oder scheinbar eng begrenzen (Protonen-, Schwerionenbestrahlung), aber auch neue Kombinationstherapien (Radiochemotherapie, Biologika – „molekulares Targeting“).

Wichtig ist, diese Problematik im Aufklärungsgespräch entsprechend zu berücksichtigen. Der in den Aufklärungsbögen immer wieder zu findende Satz, dass „das Risiko, infolge der Strahlentherapie später an einer Zweitgeschwulst zu erkranken, statistisch minimal erhöht ist“, wird von kritischen Patienten oft hinterfragt. Die folgende Übersicht will deshalb versuchen, die vorhandene Datenlage zur Induktion von Sekundärneoplasmen nach onkologischen Therapien

zusammenzufassen und zu prüfen, ob sich daraus Konsequenzen im Hinblick auf die rechtfertigende Indikation für die Anwendung ionisierender Strahlen ergeben.

Sekundärneoplasie-Rate

Wichtigste – und in allen Gesprächen immer wieder zu betonende – Voraussetzung für das Auftreten einer Sekundärgeschwulst ist die Heilung der primären Neoplasie. Erst seitdem es den onkologischen Fachdisziplinen in gemeinsamen Bemühungen gelungen ist, den Anteil geheilter Patienten bei verschiedenen Tumorentitäten in zwar unterschiedlichem Maße, aber insgesamt doch signifikant zu erhöhen, wurde die Diskussion zur Induktion von Sekundärgeschwülsten entfacht. Diese Diskussion ist jedoch nur sinnvoll zu führen, wenn valide Daten zur

Inzidenz von Sekundärtumoren nach verschiedenen Ersttherapien vorliegen. Die Erfassung von Sekundärneoplasien ist allerdings nur möglich, wenn die Patienten lebenslang in der Nachsorge verbleiben (weit über die im Strahlenschutzgesetz geforderten fünf Jahre hinaus!) und/oder gute, vollständige Krebsregister existieren. Gerade für Deutschland sind jedoch hinsichtlich der Krebsregistrierung erhebliche Defizite festzustellen.

Tumoren bei Erwachsenen

In die umfangreichste Studie waren fast 29.000 Brustkrebspatientinnen nach einer Strahlenbehandlung eingeschlossen. Diese Untersuchung zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Tumor in der primär nicht befallenen Brust zu entwickeln, durch eine postoperative Bestrahlung signifikant von 7,5 auf 9,3% ansteigt (Grafik 1). Eine ähnliche Analyse von fast 134.000 Patienten mit Brustkrebs in frühen Stadien beschreibt einen Anstieg der Inzidenz von Tumoren in der kontralateralen Brust durch die

Strahlentherapie von 1,3 und 1,6% nach 15 bzw. 20 Jahren.

Entsprechend einer Studie zum Prostatakarzinom (> 120.000 Patienten) steigt das relative Zweitkarzinom-Risiko nach Strahlentherapie gegenüber einer nur operierten Patientengruppe um durchschnittlich 6% an. Dabei nimmt das Risiko erwartungsgemäß mit der Überlebensdauer zu (> 5 Jahre: 15%, > 10 Jahre: 34%).

Bei Rektumkarzinom-Patienten sind die kumulativen Inzidenzen von Sekundärneoplasien innerhalb oder nahe des bestrahlten Volumens gegenüber einer unbestrahlten Gruppe etwa verdoppelt.

Tumoren bei Kindern

Von besonderer Bedeutung sind Zweitumoren bei Kindern. In einer Untersuchung an ca. 10.000 wegen einer Tumorerkrankung kombiniert behandelten Kindern beträgt nach 25 Jahren das Risiko, an einer Sekundärneoplasie zu erkranken 3,7%, d. h. etwa das Fünffache des

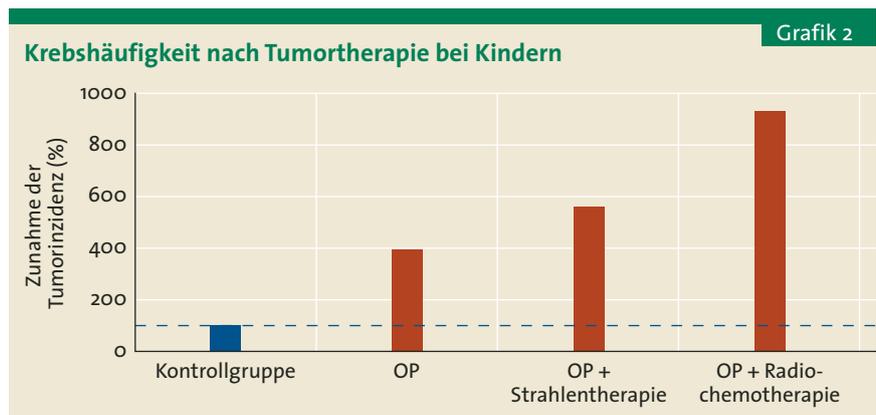
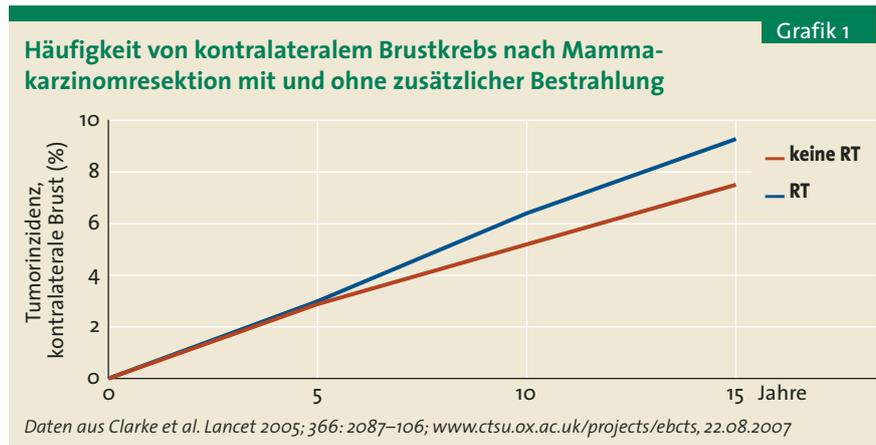
Erwartungswertes. Dabei ist das Risiko abhängig von der Behandlung (Grafik 2). Die erhöhte Inzidenz bei alleiniger Operation veranschaulicht, dass offensichtlich auch eine Prädisposition zur Tumorentstehung vorliegt. In einer Population von > 2.300 Überlebenden eines Tumors im Kindesalter wird ebenfalls eine im Vergleich zur Gesamtpopulation um den Faktor 5 erhöhte Tumorrare beobachtet. Hier war die kumulative Inzidenz nach 25 Jahren 5,1%. In einer neueren Studie wird sogar ein Anstieg der Tumorzinzenz um den Faktor 11 beschrieben; Patienten mit Strahlentherapie haben hier im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ein zweifach höheres Risiko.

Bei Hodgkin-Erkrankungen im Kindesalter zeigt sich ein deutlicher Anstieg anfangs der Leukämie, später auch der soliden Tumoren. Nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation ist ebenfalls ein deutlicher Anstieg von Zweitumoren um bis zu einen Faktor von 3,9 zu beobachten.

Sekundärgeschwülste müssen nicht per se bösartig sein. So treten neben Glioblastomen (5–15 Jahre nach Therapie) auch Meningeome (10–20 Jahre) bei behandelten Kindern auf. Dabei lässt sich eine Korrelation mit der applizierten Strahlendosis nachweisen.

Einfluss der Chemotherapie

Vergleichbare Daten wie zur Strahlentherapie lassen sich auch nach Chemotherapie finden. Dabei gilt zu beachten, dass die meisten Chemotherapiekonzepte (mit Ausnahme bei Leukämien und Systemerkrankungen) allein nicht zur Heilung führen. Damit ist die wesentliche Voraussetzung für Zweitumoren bei dieser Behandlungsart per se nicht gegeben. Letztlich ist auch aufgrund des häufigen Wechsels der Chemotherapiepräparate und -protokolle in den letzten Jahrzehnten eine präparatebezogene Erfassung von Langzeitwirkungen für aktuelle Chemotherapieprotokolle nicht mehr von Bedeutung. Zudem kann das karzinogene Potenzial eines Einzelpräparates kaum so erfasst werden, wie dies bei der Anwendung ionisierender Strahlung möglich ist, weil häufig verschiedene Präparate kombiniert angewendet werden.





Aufgrund der scheinbar niedrigen Rate an Sekundärtumoren nach Chemotherapie auf eine Strahlentherapie zu Gunsten einer intensiveren Chemotherapie zu verzichten, ist nur zulässig, wenn dies die Heilungswahrscheinlichkeit in keiner Weise beeinträchtigt. Trotzdem darf das besondere Potential dieser Therapieform auch in Kombination mit der Strahlentherapie nicht vergessen werden und verlangt auch im Aufklärungsgespräch eine entsprechende Berücksichtigung, unabhängig davon, welche Fachdisziplin den Patienten über die komplexe Therapie aufklärt.

Entstehung und Manifestation von Sekundärneoplasien

Strahlung verursacht Veränderungen am Genom. Diese können – dosisabhängig – einerseits Zellen abtöten, diese andererseits aber auch befähigen, zu entarten und einen Tumor zu bilden. Da von der Entartung bis zur Tumormanifestation noch weitere Schritte nötig sind, geschieht dies nur relativ selten. So muss die maligne Zelle anfangs zur Proliferation angeregt werden, bevor sie durch die Akkumulation von weiteren Mutationen von äußeren Proliferationsreizen unabhängig wird. Die Dosisabhängigkeit erklärt, warum Sekundärtumoren im Wesentlichen nicht innerhalb eines Bestrahlungsfeldes (Hochdosisbereich: Zellabtötung), sondern häufig am Rande dieses Feldes, im Niedrigdosisvolumen, entstehen.

Für einige familiäre bzw. genetische Prädispositionen konnten Interaktionen mit einer Strahlenexposition nachgewiesen werden, die bei der Entstehung von Sekundärneoplasien zu berücksichtigen sind. Auch das Weiterwirken chronischer mutagener Noxen, mit denen der Ersttumor assoziiert war, muss bedacht werden. Dies ist beispielsweise in der Radioonkologie für Kopf-Hals-Tumoren gut bekannt: Von > 30.000 behandelten Patienten entwickelten > 20% eine Sekundärneoplasie, davon wiederum > 80% im Kopf-Hals-Bereich, der Speiseröhre und der Lunge, mit einer Latenzzeit von > 10 Jahren. Dabei war das Risiko nach alleiniger Operation, nach Operation und Bestrahlung und nach alleiniger Bestrahlung nicht signifikant verschieden.

Eine gänzlich andere Genese von Sekundärneoplasien nach einer Strahlenbehandlung betrifft die Induktion chronisch-proliferativer Entzündungsprozesse als Spätfolgen der Therapie, die als Präkanzerosen angesehen werden können. So ist nach Bestrahlung von Prostatakarzinomen das relative Risiko für Tumoren im Rektum gegenüber der alleinigen Operation signifikant auf das Doppelte erhöht, was auf die Beteiligung einer chronischen Proktitis bei der Entstehung der Sekundärtumoren hinweist. Gleichermassen ist das Risiko für Rektum- und Blasen-tumoren nach Strahlentherapie von Gebärmutterhalskrebs erhöht. In diesen Fällen kann eine Verminderung der Spätnebenwirkungen der Bestrahlung – beispielsweise durch eine optimierte Anpassung des Bestrahlungsvolumens an den Tumor – das Risiko für Sekundärtumoren verringern.

Offene Fragen

Die genetische Prädisposition zur Tumorbildung generell wie auch die Bereitschaft für eine Tumorinduktion durch ionisierende Strahlung mögen zukünftig effektiv aufzuklären sein („Genchip“). Dennoch bleibt offen, wie dieser Kenntnisstand bei der Therapie eines Ersttumors zu berücksichtigen ist.

Weiterhin ist – trotz umfangreicher Modellrechnungen – unklar, welche Tumoren an welchen Lokalisationen und wie häufig in Abhängigkeit von einzelnen Bestrahlungstechniken mit teilweise sehr speziellen Dosisverteilungen (z. B. IMRT, Protonen) zu erwarten sind. Ebenfalls kann bei der gegenwärtig zunehmenden Anwendung kombinierter Protokolle (Radiochemotherapie, Biologika) erst in einigen Jahrzehnten beurteilt werden, wie die Kombination der mutagenen Noxen die Inzidenz von Sekundärmalignomen zusätzlich beeinflusst. Alle bisher hierzu existierenden Daten zeigen, dass es zumindest additive Effekte gibt.

Behandlung von Zweittumoren

Bei der Therapie von Sekundärmalignomen ist zu berücksichtigen, dass lokale Maßnahmen (Operation oder Bestrahlung) in der Nähe oder im alten Bestrahlungsfeld größte Herausforderungen an die onkologisch tätigen Disziplinen stellen. In Abhängigkeit von der Dosis der

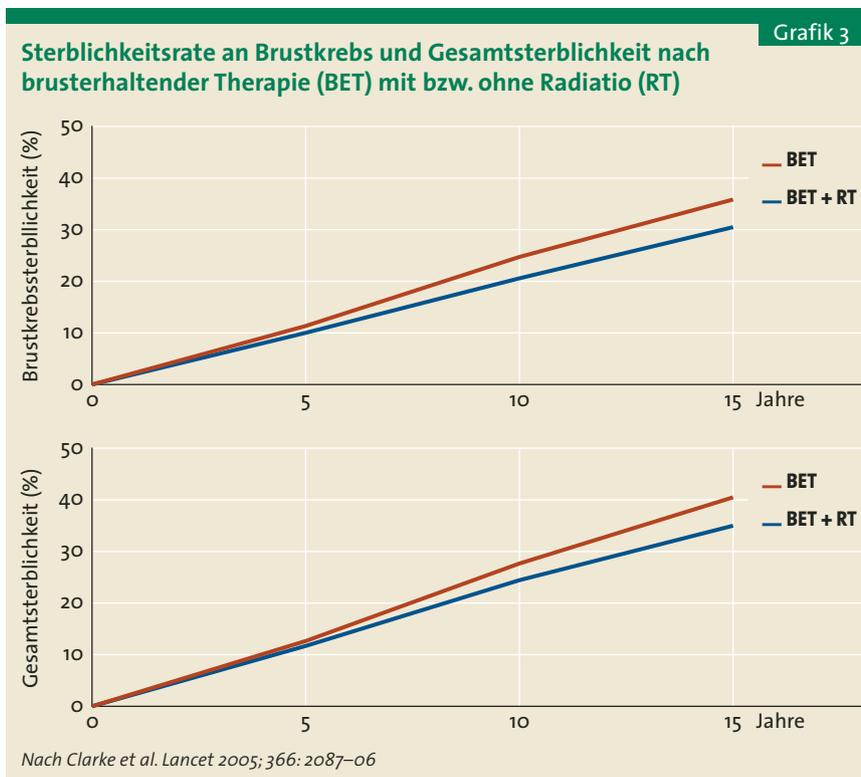
ersten Bestrahlung sind in vielen Fällen chirurgische Maßnahmen nur noch eingeschränkt oder nicht mehr möglich. Auch eine Zweitbestrahlung muss die vorherige Belastung berücksichtigen. Hinsichtlich der Langzeiterholung über viele Jahre bis Jahrzehnte liegen jedoch nur für wenige Organe bzw. Gewebe suffiziente Daten vor. Hierzu zählen Nervensystem, Niere und Haut. Gegenwärtig müssen Entscheidungen über die Durchführung einer zweiten Strahlentherapie sicher in vielen Fällen empirisch und individuell getroffen werden.

Rechtfertigende Indikation

Nach der Strahlenschutzgesetzgebung ist für jeden Einsatz ionisierender Strahlung zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken stets die rechtfertigende Indikation durch den fachkundigen Arzt zu stellen (§ 4 Abs. 2 Strahlenschutzverordnung 2001). Im Lichte der Induktion von Sekundärmalignomen durch ionisierende Strahlung ist also zu prüfen, ob die rechtfertigende Indikation für die erste Behandlung gegeben ist.

Zwei Studien zur Therapie von Rektumtumoren (Uppsala-Trial, Swedish Rectum Cancer Trial – SRCT) ermöglichen den Vergleich der Häufigkeit von Lokalrezidiven und Sekundärneoplasien. Bei ca. 1.200 Patienten im SRCT wurde die Rezidivrate durch die postoperative Bestrahlung von 26,4% auf 10,8% reduziert. Dagegen entwickelten 9,5% der Patienten in der bestrahlten Gruppe im Vergleich zu 4,3% in der nur operierten Gruppe einen Zweittumor, und zwar nach durchschnittlich 6,5 Jahren. Somit erlitten 20,3% der Patienten in der Strahlentherapiegruppe entweder ein Lokalrezidiv oder eine sekundäre Neoplasie im Vergleich zu 30,7% in der nicht bestrahlten Gruppe.

Ähnliche Daten liegen für die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms vor (Grafik 3). Bei > 7.300 Frauen war die Sterblichkeit an Brustkrebs (30,5%) und die allgemeine Sterblichkeit (35,2%) bei einer Nachbestrahlung geringer als ohne Bestrahlung (35,9 bzw. 40,5%). In einer vergleichbaren, aber größeren Gruppe von Patientinnen war die Rate an Zweittumoren bei Nachbestrahlung von 7,5 auf 9,3% erhöht. Insgesamt entwickelten 39,8% der Patientinnen in der bestrahlten



Gruppe entweder ein Rezidiv oder einen Zweitumor im Vergleich zu 43,4% in der unbestrahlten Gruppe.

Somit erhöht die Strahlentherapie zwar das Risiko für Sekundärneoplasien, ihr Nutzen überwiegt jedoch bei Weitem. Damit ergibt sich in diesen beiden Situationen eindeutig eine rechtfertigende Indikation für die Anwendung ionisierender Strahlen, die auch auf andere Tumorentitäten übertragbar scheint.

Praktische Konsequenzen für das Aufklärungsgespräch

Die zunehmend bessere Information der Öffentlichkeit über das Maß an Sekundärneoplasien nach einer onkologischen Therapie stellt den Radioonkologen (wie jeden onkologisch tätigen Arzt) vor die Aufgabe, das Problem im Aufklärungsgespräch direkt anzusprechen. Dabei ist die skizzierte Argumentation, die letztlich zur rechtfertigenden Indikation der Strahlentherapie führt, in der Regel hilfreich. Sie macht dem Patienten deutlich, dass die Strahlenbehandlung überlegt und mit deutlich überwiegendem Nutzen – wenn auch nicht völlig ohne Risiko – eingesetzt werden soll.

Darüber hinaus sollte Patienten vermittelt werden, dass sie bei einer erfolgreichen Behandlung und Heilung ihrer Krebserkrankung natürlich zumindest das Risiko einer u.a. bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbaren, vorher nicht krebserkrankten Person haben, an Krebs zu erkranken. Ein 60-jähriger geheilter Krebspatient hat allein aufgrund seiner nun wieder normalen Lebenserwartung ein Risiko von weit über 10%, an einem (Zweit-)Karzinom zu sterben.

Es gehört zu den wichtigen Aufgaben eines kompetenten Onkologen, diese Sachverhalte bereits im Aufklärungsgespräch zu Therapiebeginn dem Patienten in geeigneter Form zu vermitteln. Selbstverständlich ist das Ausmaß dieser Aufklärung in palliativen Situationen anders zu wählen als bei Tumorerkrankungen, deren Therapie mit guten Überlebenschancen einhergeht.

Schlussfolgerungen

Jede genotoxische Therapie kann nach langen Zeiten sekundäre Neoplasien hervorrufen. Es besteht kein Zweifel daran, dass Strahlentherapie zu einer – wenn auch geringen – Häufung von Neoplasien führt. Dieser Sachverhalt muss der

Öffentlichkeit und dem Patienten in geeigneter Weise nahegebracht werden. Gemessen an der Toxizität anderer therapeutischer Verfahren (z. B. Chemotherapie) beeinträchtigt die radioonkologische Therapie hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten deutlich geringer.

Es besteht gegenwärtig eine Fülle offener Fragen hinsichtlich der Neoplasierate nach verschiedenen strahlentherapeutischen Verfahren. Diese Fragen werden nur beantwortet werden können, wenn hierfür geeignete Strukturen geschaffen werden. Dabei ist ein Nachsorgeintervall von nur fünf Jahren, wie es gesetzlich vorgeschrieben ist, in keiner Weise ausreichend! Es ist eine lebenslange Nachsorge radioonkologisch behandelter Patienten erforderlich. Zur Datenerfassung müssen in Deutschland geeignete klinische und epidemiologische Register, wie sie im europäischen Ausland seit Jahren existieren, geschaffen werden.

Zu beachten ist in jedem Falle, dass eine rechtfertigende Indikation auch dann bestehen würde, wenn die Inzidenz sekundärer Neoplasien weitaus höher wäre, als sie gegenwärtig eingeschätzt wird, zumal eine sekundäre Neoplasie deutlich später auftritt als dies das verhinderte Lokalrezidiv tun würde. Damit gewinnt der behandelte Patient in jedem Falle Lebenszeit.

Literatur bei den Verfassern

Autoren:

Prof. Dr. med. habil. Thomas Herrmann
Prof. Dr. med. vet. et rer. medic. habil.
Wolfgang Dörr

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. habil. Thomas Herrmann
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74, PF 58
01307 Dresden
E-Mail: thomas.herrmann@mailbox.
tu-dresden.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der deutschen Krebsgesellschaft (ASORS).