

Wenn die Tumorthherapie langfristige Spuren hinterlässt

Späte Nebenwirkungen an der Haut

DOROTHEA RIESENBECK UND ULRIKE HÖLLER

Moderne Tumorthherapie ist erfolgreicher und hat auch oft weniger unerwünschte Wirkungen als in früheren Zeiten. Dennoch wird auch heute die Heilungschance einer möglicherweise tödlich verlaufenden Krebserkrankung mit dem Risiko später Therapiefolgen erkaufte. Gerade bei der Strahlentherapie ist die Vermeidung von Spätfolgen ein wichtiges Ziel. Dabei sind Kenntnisse zu Wechselwirkungen mit anderen Tumorthapien genauso wichtig wie die Aufklärung über Häufigkeit und Therapiemöglichkeiten.

Als späte Nebenwirkungen bezeichnet man Strahlenfolgen, die nach einer Latenzzeit von Monaten bis zu Jahren nach einer Bestrahlung auftreten können [1]. Die Mechanismen der Spätfolgen sind kompliziert und noch nicht vollständig bekannt. Zwei Mechanismen werden als grundlegend angesehen:

- die Depletion von Zielzellen, also der langsam proliferierenden Zellen, und
- der endotheliale Schaden, der zu Fibrose und Atrophie führt.

Das überwiegende Charakteristikum ist die Reduktion von Zell- und Gefäßdichte sowie vermehrte extrazelluläre Matrix in den betroffenen Regionen. Radiobiologische Daten zeigen, dass die Bestrahlung Zytokinkaskaden aktiviert und dadurch funktionelle Veränderungen entstehen, die während der Latenzzeit ablaufen und dann mit ihrem Fortschreiten klinisch manifest werden [2, 3].

An Haut und Schleimhaut kommt es auch zu sog. Consequential Late Effects (CLE). Damit bezeichnet man Spätfolgen, die auf dem Boden einer ausgeprägten und langsam heilenden Akutreaktion beruhen. Die Schädigung der regenerativen Schichten der Haut (und Schleimhaut) während der Bestrahlung ist in dem Fall so tiefgehend und ausgeprägt, dass eine restitutio ad integrum nicht stattfinden kann.

Verlauf und klinische Ausprägung der späten Hautreaktion

Klinisch wird die späte Strahlenreaktion an der Haut über verschiedene Parameter bestimmt, die in den geeigneten Klas-

sifikationssystemen getrennt beschrieben werden [4, 5], beispielsweise nach der LENT-SOMA-Klassifikation (Tab. 1, in Auszügen). Die späte Strahlenreaktion kann nach Abklingen der Akutreaktion als Residuum bleiben und dann langsam ausklingen; dies ist gerade für die Hyperpigmentierung nicht selten zu beobachten. Andererseits können diese Spätfolgen nach Monaten oder auch Jahren auftreten und werden dann in der Regel im Verlauf wechselnd ausgeprägt, tendenziell aber eher progredient sein [1].

Hyperpigmentierung hat meist überwiegend kosmetische Aspekte und nur einen geringen Krankheitswert. Sie wird jedoch, wenn sie in sichtbaren Körperbereichen auftritt, durchaus als Einschränkung der Lebensqualität wahrgenommen. Gleiches gilt für die Xerose (trockene Haut). In ausgeprägten Fällen kann diese ein Problem darstellen, zumal sie dann oft mit anderen Reaktionen gleichzeitig auftritt; Juckreiz kann vergesellschaftet sein. Alopezie im bestrahlten Areal ist eine Akutfolge; bei einer fraktionierten Bestrahlung mit einer Dosis oberhalb von 40 Gy ist sie häufig persistierend, Erholung kann innerhalb des ersten Jahres erfolgen.

Teleangiektasien sind einerseits kosmetisch unschön und können andererseits dazu führen, dass es nach Bagatellverletzungen zu anhaltenden Blutungen kommt. Photosensitivität ist eine Eigenschaft bestrahlter Haut, die schlecht beschrieben ist, von vielen anderen Faktoren mit abhängt und nur selten vorher-



© D. Riesenbeck

Abb. 1: Hautreaktion im Sinne einer CLE sechs Monate nach konventioneller Bestrahlung (50,4 Gy) mit massiver Akutreaktion, die durch schlechte Versorgung (u. a. ein Complianceproblem) lang anhielt. Kurz nach Abheilung wurde die Brust durch Fango-Packungen erneut provoziert; es kam zu Rötung, trockenen Epitheliolysen, Ödem und Schmerzen. Besserung unter Steroid-Creme, Lymphdrainage und Kühlung.

Tabelle 1

LENT-SOMA-Klassifikation zur Beurteilung der Spättoxizität an der Haut (Auszug)				
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Ödem	vorhanden, asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	völliger Funktionsausfall
Alopezie	ausdünnend	fleckig, dauerhaft	vollständig, dauerhaft	
Hyperpigmentierung	vorübergehend, geringfügig	dauerhaft, deutlich		
Ulzeration	nur epidermal	dermal	subkutan	freiliegender Knochen
Teleangiektasie	gering	mäßig (<50%)	massiv >50%	
Fibrose/Narbe	vorhanden, asymptomatisch	symptomatisch	sekundäre Fehlfunktion	völliger Funktionsausfall

nach Seegenschmiedt [6]

sagbar ist. Atrophie entspricht einer Ausdünnung von Haut und Unterhaut; begleitend findet sich eine Abnahme der Kapillardichte im Sinne einer verminderten Mikrodurchblutung. Die Fibrose entsteht durch eine progrediente Umwandlung von Fibroblasten in Fibrozyten mit Einlagerung von Fibrin in die Haut; klinisch imponiert sie als Verdickung und Verhärtung der Haut.

Atrophie und Oberflächendefekte im Sinne einer chronischen Ulzeration sind sehr selten, im Falle ihres Auftretens aber von hoher klinischer Bedeutung. Ein Ulkus entsteht im Verlauf von Jahren als Folge sehr hoher Dosen in Haut und Unterhaut oder kurzfristig (und ggf. anhaltend) als Residuum, z. B. nach Bestrahlung eines exulzerierten Tumors. Man unterscheidet nach der Tiefe in epidermale, dermale, subkutane und bis an den Knochen heranreichende Ulzera (**Tab. 1**).

Fibrose und Atrophie führen dazu, dass die Haut in beinahe jedem bestrahlten Areal eine schlechtere Heilung von Verletzungen aufweist als vor der Bestrahlung. Dies gilt auch für alle operativen Eingriffe, sofern sie nicht im Rahmen eines neoadjuvanten Konzeptes vor Eintritt der Spätreaktion innerhalb von 6–10 Wochen nach der Bestrahlung erfolgen. Bei langfristig fehlender Heilung kann es auch zur sekundären Ulzeration kommen.

Risikofaktoren

Wie bei den Akutreaktionen ist das Ausmaß der Spätfolgen von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu gehört neben

der Höhe der Einzeldosis auch die Gesamtdosis der Bestrahlung, die verwendete Energie- und Strahlungsart sowie die Gewebstoleranz. Der Schweregrad der Spätreaktion hängt ganz wesentlich von der Höhe der Einzeldosis ab.

Individuelle Faktoren beeinflussen die Toleranz der Haut. Komorbiditäten und Rauchen können die Ausprägung der Hautreaktion beeinflussen. Die individuelle Strahlenempfindlichkeit ist eine mögliche Erklärung für die zum Teil großen Unterschiede zwischen Patienten bei gleichen Behandlungsprotokollen. Das Alter ist bei Spätreaktionen der Haut kaum von Bedeutung.

Eine wesentliche Rolle spielt die simultane Chemotherapie, die häufig verstärkte Akutreaktionen auslöst und dadurch vermehrte CLEs. Es sind aber auch die Substanzen relevant, die eine zeitlich versetzte Reaktion der Haut auslösen können, eine so genannte Radiation-Recall-Dermatitis [10] (s. u.).

Bei Re-Bestrahlungen ist die Akutreaktion oft genau wie bei einer Erstbestrahlung. Theoretisch steigt das Risiko für Spätfolgen, allerdings ist ein gewisser Erholungseffekt über die Zeit zu beobachten. Die klinischen Daten zu Haut und Schleimhaut sind uneindeutig. Eine deutliche Langzeiterholung sieht man an der Lunge (bezüglich des Pneumonitisrisikos) sowie am Rückenmark, keine Erholung wird für Herz, Niere und Blase beschrieben [11].

Prophylaxe

Die Prophylaxe der Spätreaktion besteht in der Reduktion von Akutreaktionen, um den Anteil von CLEs zu reduzieren. Somit sind alle Maßnahmen wirksam, die auch diese reduzieren – hautschonende Pflege, Lagerung und Bestrahlungsplanung. Die genannten Chemotherapeutika sollten simultan zur Radiotherapie vermieden bzw. nur nach expliziter Ausnahmeindikation gegeben werden. Bei Patienten mit genetisch erhöhter Strahlenempfindlichkeit (z. B. bei Lichen ruber oder Sklerodermie) sollte ggf. die Einzeldosis reduziert werden.

Therapie

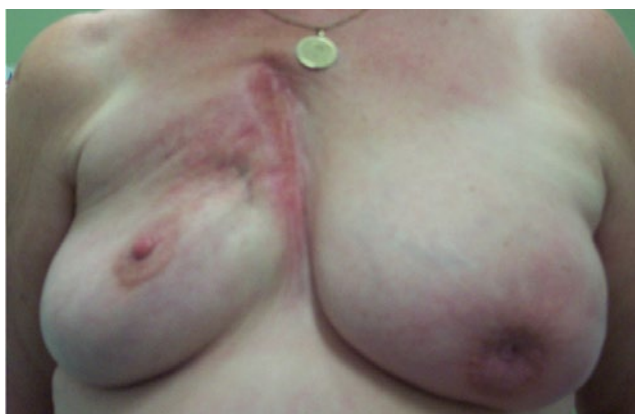
Hyperpigmentierung ist nicht behandelbar; die Xerose wird mit intensivierter Fett- und Feuchtigkeitscreme behandelt, was aber in entsprechend ausgeprägten Fällen (**Abb. 2**) nur eine begrenzte Wirkung zeigt.

Die Behandlung feuchter Epitheliosen bzw. chronischer Ulzera folgt den allgemeinen Prinzipien der Wundbehandlung. Eine intensive topische und systemische Antibiose wird mit vorsichtigem Debridement kombiniert; vor



Abb. 2: Wiederholte Bestrahlung bei Mycosis fungoides: neben ausgeprägten Atrophien aller Gewebe (Haut, Unterhaut, Muskeln und Knochen) eine massive Xerose.

Abb. 3: Bestrahlungsfolgen nach Mehrfachbestrahlung der Mamma: Deutlich sind die ausgeprägte Fibrose parasternal mit Geweberaffung, das Erythem und Teleangiectasien zu sehen.



dem operativen Eingriff sollte die Tiefe der Läsion mittels MRT bestimmt werden. Die Therapie mit Kalt-Laser (Low Level Laser [7] wurde in Einzelfällen erfolgreich eingesetzt. Zahlreiche Fallberichte zeigen, dass nach einer Behandlung mit hyperbarer Oxygenierung radiogene Ulzera abheilen können [12]. Hierbei wird die Neoangiogenese stimuliert und die Zelldichte erhöht, so dass es zu einer Ausheilung der Ulzera kommen kann.

Die radiogene subkutane Fibrose konnte in einer kleinen randomisierten Studie durch Pentoxifyllin und Tocopherol reduziert werden [8]. Allerdings konnte dies in einer weiteren kleinen Phase-II-Studie nicht bestätigt werden [9]. Angesichts fehlender Alternativen kann eine solche Behandlung versucht werden. Entgegen den Studiendaten wird diese Therapie jedoch von vielen Patienten nicht gut toleriert.

Radiation-Recall-Dermatitis

Dieses Phänomen beschreibt den Effekt, dass durch bestimmte Substanzen eine Hautreaktion hervorgerufen werden kann, die der akuten Strahlenreaktion gleicht, obgleich die Bestrahlung Monate und Jahre zurückliegen kann (Tab. 2). Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Hypersensitivitätsreaktion gegenüber der Substanz. Meist lässt sie innerhalb von Tagen nach Aussetzen der Auslösersubstanz nach, bei Symptomen können topische Steroide hilfreich sein. Eine Re-Exposition mit der auslösenden Substanz kann versucht werden. Wichtig ist auch die Unterscheidung zur Radiosensibilisierung (Substanzen, die die akute Strahlenreaktion verstärken).

Beispiele chronischer Nebenwirkungen

Beispiel 1: Bei der Patientin wurde Anfang der 70er Jahre ein Mammakarzinom rechts diagnostiziert. Der Tumor wurde mit einem Telekobalttherapiegerät mit 50 Gy im Bereich der Mamma rechts und parasternal bestrahlt. 2002 erfolgte die Bestrahlung der linken Mamma bei Zweitkarzinom am Beschleuniger (6 MV Photonen, 1,8 Gy tgl., 50,4 Gy Gesamtdosis). Deutlich sind die ausgeprägte Fibrose parasternal mit Geweberaffung, das Erythem und Teleangiectasien zu sehen in der Region mit ungünstiger Dosisverteilung und nach heutigem Standard suboptimaler Technik (Telekobalt) (Abb. 3). Kontralateral zeigt sich lediglich ein diskretes Ödem und Erythem.

Beispiel 2: Bei diesem Beispiel handelt es sich um einen Patienten, der sich mit der Frage nach therapeutischen Optionen bei schweren unerwünschten Therapieeffekten vorstellte. Er hatte extern auf Grund einer Mycosis fungoides im Verlauf mehrerer Jahre immer wieder Re-Bestrahlungen erhalten. Insgesamt erhielt der Patient eine Dosis von über 120 Gy. Drei Jahre nach dieser Therapie im-

poniert jetzt neben der ausgeprägten Atrophie aller Gewebe (Haut, Unterhaut, Muskeln und Knochen) eine massive Xerose (Abb. 2); der Patient trägt mehrmals täglich 1 cm dick Fettcreme auf und zieht darüber die Socken, hat aber dennoch klinisch trockene Haut. Zusätzlich neigt er zu schlecht heilenden Ulzerationen mit hoher Blutungsneigung, im Röntgenbild imponieren Osteoporose und Osteomalazie. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt.

Beispiel 3: Ein Patient mit Pleuramesotheliom. Er wurde operiert und erhielt eine Chemotherapie. Ein Jahr nach der letzten Gabe von Pemetrexed entwickelte er im Verlauf bei sonst stabiler Erkrankung eine schmerzhafte Raumforderung an der Drainageeinstichstelle und wurde dort mit Photonen bestrahlt (45 Gy in Einzeldosen von 3 Gy). Drei Monate nach Abschluss der Bestrahlung stellte er sich vor mit einer deutlich rückläufigen Raumforderung und Schmerzlinderung, jedoch noch anhaltender Hautreaktion im Sinne von Hyperpigmentierung und trockenen Epitheliolysen (Abb. 4). Bei progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustandes und auffälligem Lokalbefund im weiteren Verlauf wurde zunächst von einer kutanen Tumormanifestation ausgegangen; histologisch ist dies jedoch ausgeschlossen. Betrachtet man das Ausbreitungsmuster (Feldgrenzen klar abgrenzbar!), so kann man von einer Kombination aus Fibrose, Hyperpigmentierung, subakuter Entzündung und Lymphödem ausgehen. Der ursprüngliche Knoten – die Tumormanifestation – ist im Areal nicht mehr nachweisbar. Der Therapieversuch mit Pentoxifyllin und Vitamin E wurde wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Nach drei Monaten Therapie mit Lymphdrainage und

Tabelle 2		
Risiko einer Radiation-Recall-Dermatitis		
Substanzen	Bestrahlungsdosis	Intervall von RT zu Medikamenten-Exposition
Adriamycin	12–60 Gy	Wochen bis Jahre
Hydroxy-Urea	30 Gy	Wochen
Metothrexat	16 Gy	Monate
Paclitaxel	20–50 Gy	Monate
Tamoxifen	54 Gy	> 2 Jahre
Vinblastin	27–56 Gy	Monate



Abb. 4: Patient mit Pleuramesotheliom, der nach Chemotherapie bei ansonsten stabiler Tumorerkrankung aufgrund einer schmerzhaften Raumforderung an der Drainageeinstichstelle mit Photonen bestrahlt wurde. Nach drei Monaten: rückläufige Raumforderung und Schmerzlinderung, aber eine anhaltende Hautreaktion mit Hyperpigmentierung und trockenen Epitheliolysen.

roborierenden Maßnahmen findet sich eine deutliche Besserung sowohl des klinischen Aspekts des Lokalbefundes als auch der Belastung des Patienten mit deutlich besserem Allgemeinzustand und Schmerzfreiheit.

Zusammenfassung

Moderne Strahlentherapie ist wesentlich seltener mit starken Hautreaktionen verbunden als in früheren Zeiten; sie ist in der Regel gut verträglich. Insbesondere bei heute selten angewendeten Techniken mit Stehfeldern und hoher Einzeldosis kann es unter Umständen zu ausgeprägten Strahlenfolgen kommen. Die hier gezeigten Beispiele sind daher Ausnahmefälle. Die Behandlung chronischer Hautreaktionen ist schwierig und für die Betroffenen oft aufwendig und unbefriedigend im Ergebnis. Dennoch gibt es Therapieoptionen, die in der Hand des Strahlentherapeuten gute Wege zur Besserung der Befunde bieten und somit den Leidensdruck von Patienten reduzieren können. Bei Verdacht auf

Spätfolgen einer Strahlentherapie sollte jeder betroffene Patient beim Strahlentherapeuten vorgestellt werden, da nur hier die Korrelation von Dosis und Nebenwirkung sowie die fachspezifische Beratung erfolgen kann. Auch bei der Therapie ist Zusammenarbeit aller betroffenen Disziplinen sinnvoll und notwendig.

Wie bei anderen Spätfolgen auch sollte zusätzlich immer das Augenmerk während der Therapie auf der Vermeidung von erhöhter Hautdosis und verstärkten Akutreaktionen liegen. Die Patientenführung, Beratung und regelmäßige Kontrollen während der Therapie erleichtern die Akzeptanz vorbeugender Maßnahmen und ermöglichen die frühzeitige Therapie auftretender Reaktionen am Normalgewebe.

Die zunehmende Zahl von neuen Substanzen, die häufig auch parallel zur Bestrahlung eingesetzt werden, verpflichtet uns mehr denn je zu einer radioonkologischen Nachsorge, die gerade potenziell verstärkten Spätfolgen gegenüber aufmerksam ist. Nur durch eine interdisziplinäre Herangehensweise können so Risiken frühzeitig entdeckt und Schaden von Patienten abgewendet werden.

Literatur

1. Jung H et al. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2001;61(3):233-46.
2. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury – a complex wound. *Radiother Oncol.* 2002;63(2):129-45.
3. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(9):702-13.
4. Rubin P et al. Overview: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1041-2.
5. Pavy J et al. EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1043-7.
6. Seegenschmiedt MH. Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Klassifikation. Springer-Verlag 1998 Berlin, Heidelberg, New York.
7. Schindl M et al. Low intensity laser irradiation in the treatment of recalcitrant radiation ulcers in patients with breast cancer – long-term results of 3 cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16(1):34-7.
8. Delanian S et al. Randomized, placebo controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation induced fibrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2545-50.

9. Gothard L et al. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):133-9.
10. Camidge R, Prize A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol.* 2001;59(3):237-45.
11. Herrmann Th, Baumann M. Klinische Strahlenbiologie – kurz und bündig. Gustav Fischer Verlag, 1997, Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm.
12. Bui QC et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):871-8.

Hinweis

Die angegebenen Medikamente und Dosierungen stellen eine Empfehlung aufgrund der aktuellen Wissenslage dar und sollen die Umsetzung im Alltag erleichtern. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Der Benutzer bleibt selbst verantwortlich für jede Medikation und Dosierung.

Autoren:

Dr. med. Dorothea Riesenbeck
Dr. med. Ulrike Höller

Korrespondierender Autor:

Dr. med. Dorothea Riesenbeck
Strahlentherapeutische
Gemeinschaftspraxis
Wildermannstr. 21, 45659 Recklinghausen
E-Mail: d.riesenbeck@servitia.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS). ASORS im Internet: www.asors.de



Weitere Infos auf springermedizin.de

Fischöl zur Chemotherapie

In einer Studie mit NSCLC-Patienten im Stadium III und IV wurde untersucht, ob der Einsatz von Fischöl während einer Chemotherapie deren Wirkung steigert.

www.springermedizin.de/3670080

