

Strahlentherapie und das Risiko für Zweitmalignome

Wann sind Spätfolgen einzukalkulieren?

Die Strahlentherapie gehört zu den etablierten Behandlungsmodalitäten bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund der technischen und medizinischen Fortschritte konnte das Überleben erheblich verlängert und die Akuttoxizitäten deutlich gesenkt werden. Jedoch rücken damit Spätfolgen wie Sekundärmalignome in den Vordergrund. Der Artikel zeigt eine Übersicht über Nutzen und Risiken der Strahlentherapie bei Kindern und jungen Erwachsenen.

GALINA F. FISCHER, PAUL MARTIN PUTORA

SZO 2018; 2: 14-17.



Galina F. Fischer



Paul Martin Putora

Obwohl Krebs bei Kindern und jungen Erwachsenen zu den seltenen Erkrankungen gehört, stellt er im Kindes- und Jugendalter die häufigste natürliche Todesursache dar (Abbildung 1) (1). Liegt ein Krebsleiden vor, ist häufig eine intensive, multimodale Therapie (Operation, Systemtherapie und Radiotherapie) notwendig und wird in kurativer oder palliativer Absicht einzeln oder kombiniert eingesetzt. Die primäre Therapie ist in der Regel intensiv und weist die besten Heilungschancen auf. Das Behandlungskonzept wird unter Berücksichtigung der Art der Krebserkrankung, deren Lokalisation, Ausdehnung, Stadium sowie weiterer Faktoren interdisziplinär mit dem Patienten und den Angehörigen festgelegt. Die Therapie von Kindern erfolgt üblicherweise im Rahmen von multimodalen, interdisziplinären und zumeist multinationalen Therapieprotokollen, die sich an der aktuellen Evidenz ausrichten.

Allgemeine Prognoseverbesserung unter onkologischen Therapien

Aufgrund von Verbesserungen der operativen Eingriffe, der systemischen Behandlungen und der Radiotherapie konnte das 5-Jahres-Überleben bei Krebserkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter von lediglich 30% im Jahr 1960 auf heutzutage 80%

erhöht werden (2). Aus diesem Grund wächst sowohl die Population der Langzeitüberlebenden als auch deren Lebenserwartung; und folglich sind diese über einen längeren Zeitraum dem Risiko für Spätfolgen ausgesetzt (Abbildung 2). Zu den möglichen Spätfolgen einer Radiotherapie gehören je nach Lokalisation der applizierten Strahlung Organdysfunktionen (u.a. kardiale, pulmonale oder gonadotrope Nebenwirkungen), Beeinträchtigungen des Wachstums, verminderte kognitive Leistungsfähigkeit sowie reduzierte Fertilität oder sogar ihr Verlust (3, 4).

Risikopotenzial Sekundärmalignom

Zusätzlich zu diesen Nebenwirkungen besteht das Risiko der Entwicklung eines Sekundärmalignoms. Die entsprechenden Folgen können von einer verminderten Lebensqualität bis zu einer vorzeitigen Mortalität reichen (6, 7). Definitionsgemäss unterscheidet sich das Sekundärmalignom in der Histologie vom Primarius und tritt nach einer Latenzperiode auf. Sporadisch oder aufgrund genetischer Faktoren auftretende Krebserkrankungen sowie durch exogene Noxen hervorgerufene Krebsfälle zählen nicht dazu. Bei einigen Krebsarten weisen Sekundärmalignome eine höhere Sterblichkeit als die Primärerkrankung auf (8). Im Vergleich zu Erwachsenen zeigen Kinder nach einer Strahlentherapie bei gleicher Strahlendosis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung solcher Zweitumore. Das kindliche Gewebe reagiert empfindlicher auf eine Bestrahlung und neigt daher vermehrt zu Akut- und Spätnebenwirkungen. Einige Merkmale des Patienten (genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse, demografische Faktoren, Alter, Therapieansprechen, Geschlecht und ethnische Herkunft) beeinflussen das Risiko in unterschiedlicher Ausprägung. Analysen der «Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)»-Datenbanken zeigen, dass bereits

ABSTRACT

Radiotherapy and risk for secondary cancers

Radiotherapy, often combined with systemic therapy and/or surgery, is a well-established treatment against cancers in children and young adults. Radiotherapy can increase cure rates, reduce recurrences and improve local control. Due to higher survival rates, late effects including secondary malignancies are more relevant than ever. This article presents current applications of radiotherapy and the associated risk for developing secondary cancers.

Keywords: childhood cancers, radiotherapy, secondary malignancies.

Im Fokus: Malignome bei jungen Erwachsenen

rund 20 Jahre nach einer primären Krebsdiagnose in der Kindheit Sekundärmalignome die Hauptursache der vorzeitigen Mortalität darstellen (9). Auch viele Jahre nach einer Radiotherapie bleibt das Risiko für die Manifestation eines Zweitmalignoms bestehen, und bei der kumulativen Inzidenz kann kein Plateau-effekt beobachtet werden (Abbildung 3).

Rolle der Strahlentherapie in der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen

Die Radiotherapie wird bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen, zumeist kombiniert mit einer Operation oder systemischen Therapie, eingesetzt, um das Rezidivrisiko zu senken, die lokale Tumorkontrolle zu verbessern und die Überlebenszeit zu erhöhen (11). Hierzu gehören unter anderem Ewing-Sarkome, Rhabdomyosarkome, akute lymphatische Leukämien mit hohem Risiko, Morbus-Hodgkin-Lymphome sowie Non-Hodgkin-Lymphome, Wilms-Tumoren, Neuroblastome und verschiedene Hirntumore (12).

Aufgrund der möglichen Spätfolgen wird die Radiotherapie erst nach sorgfältiger Abwägung und Prüfen sämtlicher Therapieoptionen angewandt. Die Strahlentherapie erfolgt bei Hochrisikokonstellationen, unzureichender Chemosensibilität oder insuffizientem Ansprechen auf systemische Therapien, Inoperabilität des Tumors oder Residuen nach Operation. In metastasierter Situation, ausgewählten kurativen Fällen oder bei inoperablen Tumoren kann eine primäre Bestrahlung in Betracht gezogen werden (12).

Karzinogener Effekt von ionisierender Strahlung

Obwohl bereits vor fast 100 Jahren erste Vermutungen zur Induktion von Malignomen durch ionisierende Strahlung bei Radiologen und strahlenexponierten Arbeitern aufkamen, konnte die radiogeninduzierte Karzinogenese erst durch die Erfahrungen mit den Überlebenden der Atombombenexpositionen von Hiroshima und Nagasaki im Jahr 1945 und die dabei erhobenen epidemiologischen Daten belegt werden (13). Auswertungen dieser Daten führten zu zwei Beobachtungen: Zum einen konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Risiko für die Entwicklung eines malignen Tumors festgestellt werden. Zum anderen reagierten exponierte Kinder deutlich radiosensitiver als Erwachsene auf die erhaltene Strahlung (3). Seither stuft die WHO ionisierende Strahlung als Risikofaktor für eine Krebsinduktion ein (10).

Pathogenese

Die Strahlentherapie ist eine lokal wirkende Therapie, die somit eine örtlich begrenzte Wirkung und Nebenwirkung aufweist. Ionisierende Strahlung wirkt sowohl direkt als auch indirekt: Unter der direkten

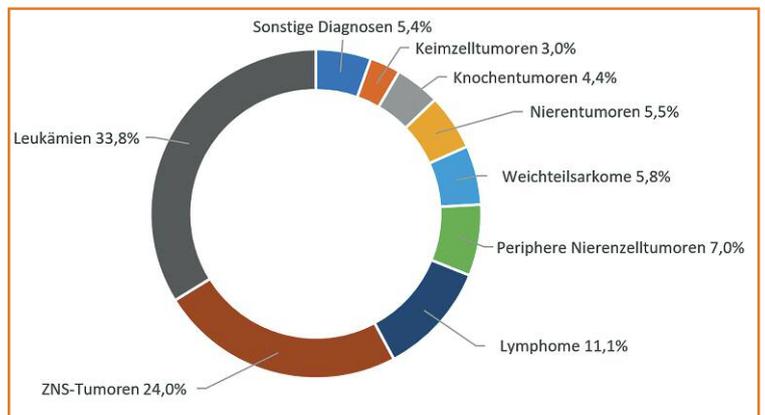


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung von Krebserkrankungen bei Kindern in Deutschland 2003–2012 (adaptiert nach [1]).

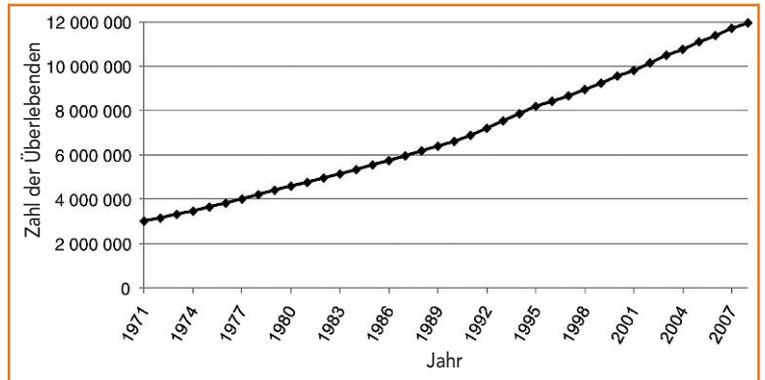


Abbildung 2: Geschätzte Zahl der Überlebenden nach einer Krebserkrankung in den Vereinigten Staaten 1971–2008 (adaptiert nach [5]).

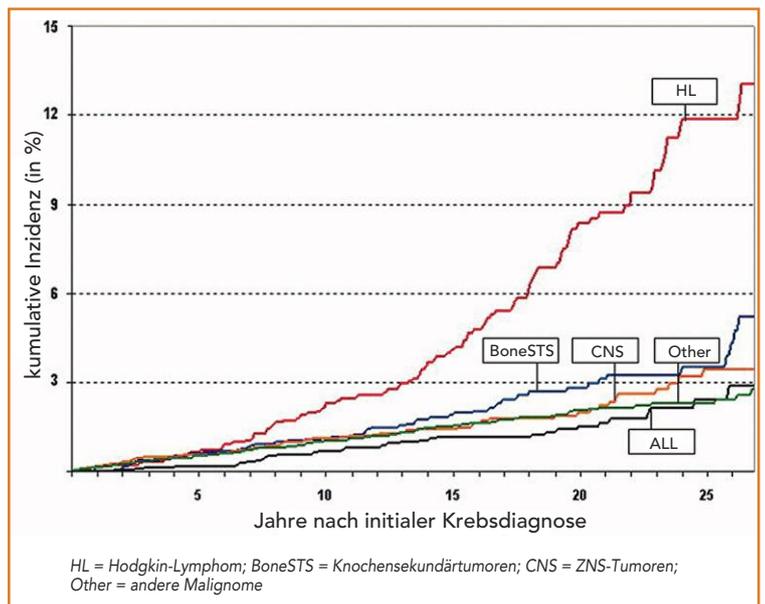
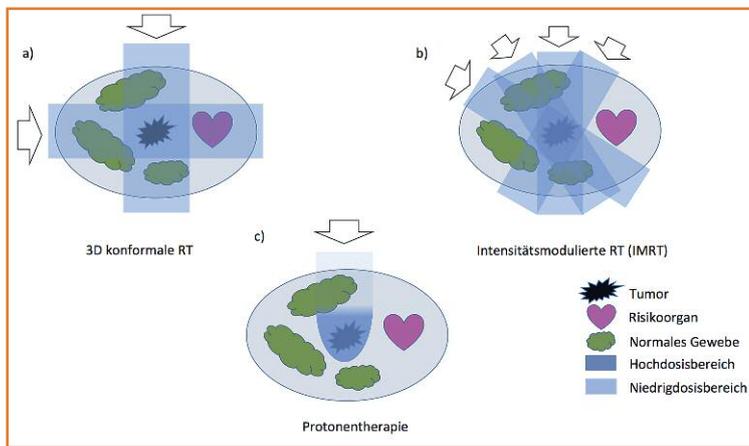


Abbildung 3: Kumulatives Risiko für die Entwicklung eines Sekundärmalignoms nach Strahlentherapie (10).

Wirkung versteht man Strangbrüche an der DNA, die durch direkte Treffer der elektromagnetischen Strahlung an der Erbsubstanz entstehen. Der indirekte Mechanismus funktioniert über freie Radikale, die durch die Radiolyse von Wasser entstehen und ebenfalls die DNA schädigen. Reichen die DNA-Reparaturmechanismen der Zelle nicht aus, stirbt die Zelle als Folge der Schäden (14). Schnell proliferierende Gewebearten wie Mukosa und Tumorzellen sind

Im Fokus: Malignome bei jungen Erwachsenen



Abbildungen 4a–c: Dosisverteilung bei 3D-konformer Radiotherapie (a), intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) (b) und Protonenbestrahlung (c).

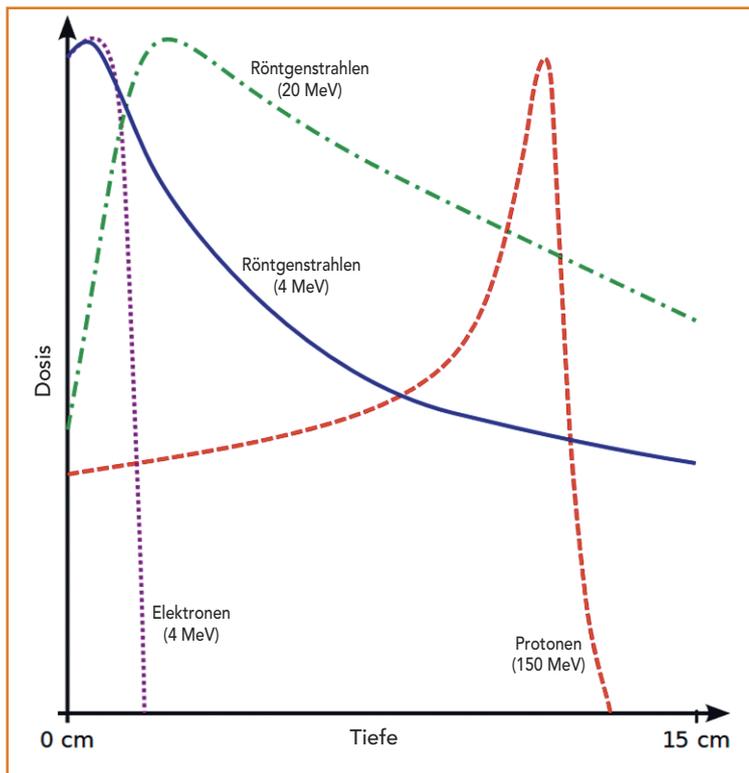


Abbildung 5: Tiefendosiskurven verschiedener Strahlenarten (adaptiert nach [18]).

durch die hohe Teilungsaktivität meist strahlensensibler als langsam proliferierendes Gewebe, in dem es seltener zu einer Zellteilung kommt. Zudem haben die Krebszellen im Allgemeinen eine verminderte Reparaturkapazität. Gesunde Körperzellen reparieren die DNA-Schäden in der Regel sehr effektiv (Halbwertszeit der DNA-Reparatur im Bereich 20 bis 30 Minuten) und erholen sich somit im zeitlichen Verlauf, solange diese Mechanismen nicht überlastet werden (14). Die Zellen können durch eine ausbleibende oder fehlerhafte Reparatur entarten, und in der Folge kann sich ein radiogeninduziertes Malignom entwickeln. Zusätzlich verursacht der grossvolumige Zelltod eine lokale Entzündungsreaktion, die eine Karzinogenese ebenfalls fördern kann. In den Niedrigdosisbereichen können fehlerhafte Reparaturen der DNA noch Jahre nach der Bestrahlung einen Krebs induzieren und sind bei Kindern folglich be-

sonders relevant (15). Da es keine Schwellendosis für radiogeninduzierten Krebs gibt, kann gegebenenfalls bereits bei sehr niedrigen Strahlenbelastungen ein Zweitmalignom induziert werden, auch wenn die Wahrscheinlichkeit hierfür entsprechend gering ist (16). Hingegen ist beschrieben, dass hohe Dosen von über 60 Gray (Gy) das Sekundärmalignomrisiko überproportional erhöhen (12). Generell gilt: Je höher die Dosis ist, die auf den Tumor appliziert wird, umso wahrscheinlicher ist es, dass eine komplette Abtötung der Tumorzellen erreicht wird. Im Gegenzug steigt damit jedoch auch die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen an den mitbestrahlten Geweben/Organen. Um die Verträglichkeit einer Radiotherapie zu verbessern, wird die Strahlendosis fraktioniert; in der Regel werden Einzeldosen von 1,80 bis 2,00 Gy/Tag über mehrere Wochen appliziert. Die Fraktionierung wird dabei so gewählt, dass die tägliche Einzeldosis ausreicht, um die Krebszellen mit hoher Wahrscheinlichkeit abzutöten, das normale Gewebe sich aber aufgrund seiner intakten Reparaturmechanismen erholen kann und im Verlauf keine irreversiblen Schäden erleidet. Derzeit werden in Studien Schemata mit höheren Einzeldosen und weniger Fraktionen, sogenannte Hypofraktionierungen, untersucht.

Photonentherapie

Diese Bestrahlung wird in Form von Photonen und Elektronen in einem Linearbeschleuniger elektrisch erzeugt und perkutan in die zu bestrahlende Körperregion geführt. Bei dieser Therapieform ist es notwendig, dass die Patienten für die täglich zu applizierende Bestrahlung in einer individuell vorgegebenen Lagerung ruhig und exakt liegen bleiben. Bei Kindern ist dies je nach Alter schwierig bis unmöglich, sodass die Bestrahlungen häufig in einer täglichen Kurznarkose durchgeführt werden müssen.

Generell bleibt die Belastung von gesundem Gewebe bei einer Strahlentherapie problematisch. Wichtig ist deshalb, das Tumorgewebe mit der nötigen Dosis zu behandeln und gleichzeitig das umliegende gesunde Gewebe bestmöglich zu schonen – dies lässt sich zum Teil durch die Anordnung der Einstrahlwinkel erreichen (Abbildung 4a). Mithilfe der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) mit multiplen Einstrahlwinkeln kann eine Schonung von gesundem Gewebe und im Besonderen von Risikoorganen bei höherer auf den Tumor applizierter Dosis erreicht werden. Dies führt jedoch üblicherweise zu einer Vergrößerung des Niedrigdosisbereichs (Abbildung 4b). In der Praxis werden deshalb Nutzen und Risiko vorsichtig gegeneinander abgewogen.

Protonentherapie

Eine Protonentherapie ist der Photonentherapie in Bezug auf die Dosisverteilung innerhalb der Zielvolumina und des umliegenden Gewebes physikalisch

überlegen. Protonen weisen den «bragg peak» auf, daher übertragen sie ihre Energie auf Zellen in einer bestimmten Tiefe und verlieren dabei praktisch ihre gesamte Energie, sodass das Gewebe dahinter durch keine relevante Strahlendosis belastet wird (Abbildung 5). Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften erreichen die Protonen tiefliegende Tumore im Körpergewebe mit ausreichender Dosis und können Risikoorgane in enger Lagebeziehung zum Zielvolumen zuverlässig schonen (Abbildung 4c) (17). Dadurch werden die Gesamtdosis und speziell der Niedrigdosisbereich gegenüber einer Photonenbestrahlung reduziert (Abbildung 4c).

Wegen dieser Vorteile wird bei der Strahlentherapie von Kindern und jungen Erwachsenen, wenn möglich, auf die Protonentherapie zurückgegriffen. Zu den Indikationen zählen unter anderem Meningeome, niedriggradige Gliome, Tumoren im Bereich der Schädelbasis und im Hals-Nasen-Ohren-Bereich sowie Sarkome, Chordome und Chondrosarkome. Auch wenn die Zahl von Protonentherapiezentren inzwischen weltweit wächst, stehen diese Teilchenbeschleuniger wegen ihrer Komplexität und der Kosten nicht überall zur Verfügung. In der Schweiz wird die Protonentherapie zurzeit nur am Paul-Scherrer-Institut in Villigen durchgeführt. Je nach Indikation müssen die potenziellen Vorteile einer Protonentherapie gegenüber einer möglichen Therapieverzögerung durch limitierte Ressourcen abgewogen werden. Bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen ist ein verzögerter Beginn einer Therapie besonders kritisch, sodass die Photonenbestrahlung weiterhin eine grosse Rolle spielt.

Fazit

Nach stattgehabter Strahlentherapie besteht bei Kindern und Jugendlichen das Risiko der Entwicklung eines Sekundärmalignoms. Im Vergleich zu Erwachsenen zeigen sie bei gleicher Strahlenbelastung ein höheres Risiko. Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften werden wenn möglich Protonen zur Bestrahlung eingesetzt, aber auch die Photonenbestrahlung hat einen hohen Stellenwert bei der Krebstherapie im Kindes- und Jugendalter. Neue Bestrahlungstechniken reduzieren die Belastung der Organe mit hohen und mittleren Dosen und können Risikoorgane besser schonen, weisen jedoch grössere Bereiche mit niedriger Strahlenbelastung auf. Die Auswirkungen der neuen Techniken auf das Sekundärmalignomrisiko werden zurzeit untersucht. Ein gewisses Risiko für Spätfolgen und Zweitmalignome nach einer Radiotherapie bleibt trotz der technischen Fortschritte bestehen; dies sollte aber nicht von der Anwendung dieser effektiven Therapieform abhalten. ■

Dr. rer. nat. Dr. med. Galina F. Fischer
Klinik für Radioonkologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: galina.fischer@kssg.ch

PD Dr. med. Paul Martin Putora
Klinik für Radioonkologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: PaulMartin.Putora@kssg.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Kaatsch, P., Spix C.: German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2011 (1980–2010). Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, 2012.
2. Horner, M., et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda/MD. 2009.
3. Yock, T.I., Caruso P.A.: Risk of second cancers after photon and proton radiotherapy: a review of the data. *Health Phys*, 2012. 103(5): 577–585.
4. Meadows, A.T., et al.: Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*, 2009. 27(14): 2356.
5. Parry, C., et al.: Cancer survivors: a booming population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. 20(10): 1996–2005.
6. Robison, L.L., et al.: The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol*, 2009. 27(14): 2308.
7. Armstrong, G.T., et al.: Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(14): 2328.
8. Mariotto, A.B., et al.: Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009. 18(4): 1033–1040.
9. Cardous-Ubbink, M., et al.: Long term cause specific mortality among five year survivors of childhood cancer. *Pediatric blood & cancer*, 2004. 42(7): 563–573.
10. Inskip, P.D., Curtis, R.E.: New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer*, 2007. 121(10): 2233–2240.
11. Lawrence, T.S., Ten Haken, R.K., Giaccia, A.: *Principles of radiation oncology. Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia 2008.
12. Gibbs, I.C., Tuamokumo, N., Yock, T.I.: Role of radiation therapy in pediatric cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2006. 20(2): 455–470.
13. Pawel, D., et al.: Improved estimates of cancer site-specific risks for A-bomb survivors. *Radiation research*, 2008. 169(1): 87–98.
14. Joiner, M.C., Van der Kogel, A.: *Basic clinical radiobiology*. CRC press 2016 (2).
15. Coussens, L.M., Werb, Z.: Inflammation and cancer. *Nature*, 2002; 420(6917): 860–867.
16. Brenner, D.J., et al.: Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003; 100(24): 13761–13766.
17. Chung, C.S., et al.: Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2013; 87(1): 46–52.
18. Von MBq Disk Bew; SVG-Umsetzung Cepheiden - Bild:Tiefendosiskurven.JPG, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7509488>

Merkpunkte

- Die Radiotherapie wird bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter (zumeist kombiniert mit einer Operation oder systemischen Therapie) eingesetzt, um das Rezidivrisiko zu senken, die lokale Tumorkontrolle zu verbessern und die Überlebenszeit zu erhöhen.
- Kindliches Gewebe reagiert sensibler auf Strahlung als Gewebe von Erwachsenen.
- Das Risiko für ein Zweitmalignom ist dosisabhängig, aber ohne Schwellendosis.
- Therapieentscheidungen sollten stets nach Risiko-Nutzen-Abwägung individuell im interdisziplinären Team mit dem Patienten und den Angehörigen festgelegt werden.