

Spätfolgen nach Krebserkrankung und Krebstherapie

Dank verbesserter Therapien überleben etwa drei Viertel der an Krebs erkrankten Kinder und Jugendlichen. Somatische und psychosoziale Langzeitfolgen dieser intensiven Behandlungen werden bei etwa zwei Drittel der Überlebenden beobachtet. Die Herausforderung an die Kinderonkologen ist gross, solche Spätfolgen mittels gezielter Herabsetzens der Therapieintensität wo immer möglich zu mildern. Für den Praxispädiater oder den Allgemeinpraktiker ist sie nicht kleiner: Eine Früherfassung und -behandlung bestehender Folgen ist der beste Weg, um den Gesundheitszustand und die Lebensqualität dieser jungen Patienten zu optimieren.

von PD Dr. med. Nicolas-Xavier von der Weid

Dank eindrucklicher Fortschritte in der Behandlung von Krebserkrankungen in den letzten 40 Jahren überleben heutzutage etwa drei Viertel aller krebskranken Kinder und Jugendlichen. Kinder mit Krebs werden junge Erwachsene, welche Krebs hatten. Im Jahre 2010 wird 1 von 500 jungen Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 35 Jahren ein solcher «Krebsüberlebender» sein, und diese Zahl wird ständig wachsen. Deshalb nehmen die Fragen zum langfristigen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität dieser Patienten deutlich an Bedeutung zu, sie sind in den letzten zehn Jahren zu einem der wichtigsten Themen der Kinderonkologie geworden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Krebs und dessen Therapie die Spät-morbidität und die Frühmortalität der ehemaligen krebskranken Kinder und Jugendlichen erhöhen. In der Folge möchten wir versuchen, diese Spätfolgen darzulegen und ihren Zusammenhang mit den durchgeführten Therapien zu besprechen. Ferner sollen Massnahmen zur Früherfassung und -behandlung dieser Folgen sowie Strategien für das Follow-up dieser Patientenpopulation hervorgehoben werden.

Allgemeine Aspekte

Relevante somatische Spätfolgen schliessen neurokognitive Defizite, kardiopulmonale Toxizität, endokrinologische Störungen und Zweitneoplasien ein. Als Faustregel gilt, dass diese mit dem Geschlecht, dem Alter bei der Diagnose und der kumulativen Dosis (der Chemo- oder Radiotherapie) korrelieren. Je jünger das Kind zum Zeitpunkt der Therapie und je

intensiver die Behandlung, desto häufiger und schwerer die Spätfolgen. Was die neurokognitive und kardiologische Toxizität angeht, sind die Mädchen in der Regel schwerer betroffen als die Knaben.

Zweitneoplasien

Zweitmalignome können durch die vorhergehende Radiotherapie verursacht werden und liegen somit im ehemaligen Bestrahlungsfeld oder gerade an seinem Rand. Beispiele für solche strahleninduzierten Neoplasien sind Schilddrüsen- oder Brustkarzinome nach Mantelfeldbestrahlung bei Morbus Hodgkin, sekundäre Osteosarkome nach Radiotherapie eines Ewing-Sarkomes oder eines Retinoblastomes, gutartige (i.d.R. Meningeome) oder bösartige Hirntumoren (maligne Gliome) nach ZNS-Bestrahlung wegen eines ersten Hirntumores oder prophylaktisch bei einer Leukämie oder einem Non-Hodgkin-Lymphom. Strahleninduzierte Tumoren entstehen häufig erst mehrere Jahre oder Jahrzehnte später und verlangen deshalb ein sehr langes (lebenslanges?) Follow-up dieser Patienten.

In den letzten 10 bis 15 Jahren wurden auch chemotherapieinduzierte Zweitumoren vermehrt beobachtet und rapportiert. Diesbezüglich risikoreiche Zytostatika sind insbesondere die so genannten Alkylanzien (Cyclophosphamid, Ifosfamid, CCNU und BCNU, Busulfan, Melphalan u.a.) und die Epipodophyllotoxine (VP16 und VM26). Neben der Gesamtdosis der Substanzen spielt hier noch das Schedule eine Rolle (z.B. wöchentliches Verabreichen von VP16). Typische durch die Chemotherapie indu-

zierte Zweitneoplasien sind myelodysplastische Syndrome und akute (myeloische) Leukämien, die in der Regel durch eine charakteristische zytogenetische Alteration (11q23) gekennzeichnet sind und sich häufig als hoch therapieresistent oder sogar -refraktär erweisen.

Neurokognitive Defizite

Spezifische intellektuelle Ausfälle wie Konzentration, Kurzzeitgedächtnis, Rechnen, visuelle Wahrnehmung und Verarbeitung sind häufiger als allgemeine Verminderungen des Intelligenzquotienten. Gefährdet sind hauptsächlich Überlebende nach bösartigen Hirntumoren wegen der nötigen Ganzachsenbestrahlung, häufig mit einer adjuvanten Chemotherapie kombiniert. Kinder unter drei Jahren sind wegen der in diesem Alter sehr ausgeprägten Synapsen- und globalen Hirnentwicklung so empfindlich, dass auf die Ganzschädelbestrahlung verzichtet werden muss, was die deutlich düstere Prognose dieser ganz jungen Patienten mit Hirntumor im Vergleich zu Älteren mit gleichen Leiden zum Teil erklärt. Aber auch ältere, onkologisch geheilte Hirntumorpatienten zeigen häufig bleibende und mit der Zeit zunehmende intellektuelle Ausfälle. Diese Patienten sind typischerweise massiv verlangsamt, weisen eine schlechte Aufmerksamkeit und eine deutliche Verminderung des auditiven Kurzzeitgedächtnisses auf, sodass sie häufig nicht die Regelklasse besuchen können. Als Erwachsene können viele unter ihnen nicht selbstständig leben, bleiben viel länger bei ihren Eltern, heiraten deutlich später oder nie und werden deutlich seltener Eltern als eine altersgematchte Kontrollgruppe.

Seltenere und mildere neuropsychologische Folgen weisen Patienten nach akuter lymphatischer Leukämie (ALL) auf. Die Heilung dieser Erkrankung verlangt eine gezielte, prophylaktische ZNS-Therapie. Bis Mitte der Achtzigerjahre wurde sie mittels ZNS-Bestrahlung (initial mit 24 Gy, später mit 18 Gy) durchgeführt. Diese letzte Dosis entspricht etwa der Hälfte derjenigen, die bei malignen Hirntumoren zum Einsatz kommt, hat sich aber ebenfalls als toxisch



Aus dem Kinderbuch zu Hirntumoren: «Eugen und der freche Wicht». Anna Sommer & Michael Grotzer. Edition Moderne. 2003.

für das sich entwickelnde Hirngewebe erwiesen. Mässige Verminderungen des IQ (im Bereiche der so genannten Lernbehinderung, d.h. ein globaler IQ zwischen 70 und 85) wurden mehrmals und von verschiedenen Autoren weltweit beschrieben. Dies war der Grund für das Weglassen dieser Strategie und dessen Ersetzen durch eine stärkere intravenöse und intrathekale (direkt in den Spinalraum gespritzten) Chemotherapie. Ab Mitte der Achtzigerjahre, insbesondere in den Vereinigten Staaten, etwas später auch in Europa (in Deutschland heute noch immer 12 Gy) werden Kinder mit ALL nur noch mit Chemotherapie behandelt. Die Hoffnung, die Neurotoxizität so auszuschalten, hat sich nicht ganz bewerkstelligt. Kürzlich publizierte Studien zeigen zwar einen deutlichen quantitativen und qualitativen Rückgang der intellektuellen Defizite nach ausschliesslicher Chemotherapie, nicht aber ein vollständiges Verschwinden dieser hochrelevanten Nebenwirkungen für die schulische Karriere und das spätere Eingliedern der Patienten in die hoch kompetitive Welt der Erwachsenen.

Kardiopulmonale Toxizität

Die Herzstrukturen (Endokard mit den Herzklappen, Myokard und Perikard) sind unterschiedlich empfindlich auf die Wirkungen der Radio- und Chemotherapie. Endokard und Perikard können Jahre oder Jahrzehnte nach mediastinaler Bestrahlung (z.B. bei Morbus Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphom) fibrotische Veränderungen aufweisen, die sich als Klappenkrankheiten (valvuläre Stenosen, seltener Insuffizienzen) oder restriktive Perikarditis mit chronischem Herzversagen enthüllen. Das Myokard ist sowohl auf die Nebenwirkungen der Strahlentherapie (langzeitige Fibrose) wie auch der Chemotherapie, insbesondere der Gruppe der Anthrazykline wie Adriamycin, Daunorubicin und Epirubicin, anfällig. Höhere kumulative Dosen (> 360 mg/m² Körperoberfläche), kurze Infusionszeiten (Pushs vs. längere Infusionen), ein jüngeres Alter und das weibliche Geschlecht stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer späten Kardiomyopathie dar. Die Zytostatika verursachen eine intrazelluläre Freisetzung von

hochaktiven freien Radikalen, welche die Myozyten schädigen und vermehrt zur Apoptose führen. Der Herzmuskel ist in seinem physiologischen Wachstum behindert, er muss sich «ausstrecken», verliert an Compliance und Kraft und wird nach einigen Jahren oder Jahrzehnten entweder akut oder chronisch versagen. Die Nebenwirkungen der Strahlen- und Anthrazyklin-Therapien sind kumulativ, vielleicht sogar synergistisch in ihrem ominösen Effekt. Risikopatienten brauchen somit eine regelmässige kardiologische Langzeitkontrolle mit Echokardiografien/EKG, sogar unter Ergometrie, um allfällige infraklinische Störungen der Herzfunktion frühzeitig zu erkennen und mit Afterload-Senkern (z.B. ACE-Hemmern) zu behandeln. In seltenen Fällen schreiten Patienten in Richtung einer terminalen Herzinsuffizienz fort, sodass eine Herztransplantation nötig wird. Ein EKG ist wichtig, da das Herzleitungssystem einerseits und die Koronarien andererseits ebenfalls durch die Strahlentherapie geschädigt werden können, mit entsprechenden Risiken für Herzrhythmusstörungen und akuten Myokardinfarkt.

Grosse Hoffnungen einer wirksamen primären Prävention der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie liegen in der Verabreichung einer kardioprotektiven Substanz (Dexrazoxane) vor jeder Anthrazyklininfusion und in neueren liposomalen Verabreichungsformen der Anthrazykline. Ein pulmonales restriktives Syndrom kann sich Jahre nach Lungenbestrahlung oder Einsatz von gewissen Zytostatika (insbesondere Busulfan, Bleomycin oder hochdosiertem Cyclophosphamid im Setting der Knochenmarkstransplantation) entwickeln. Eine weitere Folge der pulmonalen Bestrahlung, die in der Lungenfunktionsprüfung erkannt werden kann, ist die Verminderung der Diffusionskapazität (so genannte DLCO) der Gase durch die alveolo-kapilläre Membran. Histologisch sind verdickte, fibrotisch-veränderte Membranen zu erkennen, welche ebenfalls Veränderungen der kapillaren Gefässe (Verdickung, Fibrose, Microthrombi) aufweisen. Die Patienten sind glücklicherweise selten symptomatisch, in schweren Fällen kann sich eine arterielle Hypoxämie mit zentraler Zyanose und ein Cor pulmonale ent-

wickeln. Ausser einer beidseitigen Lungentransplantation besteht keine kurative Therapie zur Beseitigung dieser schweren Spätfolge. Prophylaktisch ist es sicher wichtig, weitere Noxen wie Tabakrauchen zu meiden und für ein regelmässiges körperliches Training zu sorgen.

Endokrine Ausfälle

Endokrine Drüsen sind allesamt strahlenempfindlich, so dass hormonelle Ausfälle – je nach Lokalisation und Dosis der Radiotherapie sowie Alter des Kindes bei der Bestrahlung – gut vorhersehbar sind. Dagegen sind die allfälligen Langzeitnebenwirkungen der Chemotherapie auf endokrine Organe, mit Ausnahme der Gonaden, viel schlechter, wenn überhaupt bekannt. Alkylanzien (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Procarbazine, Busulfan und Melphalan), aber auch die Nitrosoharnstoffe (BCNU und CCNU) sind für das Keimepithel, insbesondere jenes der Hoden, extrem toxisch und führen häufig zu einer totalen Schädigung mit Azoospermie und definitiver Sterilität. Gleiches gilt bei direkter oder indirekter Gonadenbestrahlung, wobei zusätzlich endokrine Zeichen wie Hypogonadismus mit Verzögerung der Pubertät, primäre oder sekundäre Amenorrhö möglich sind.

Die Schilddrüse wird bei der Behandlung von zerviko-mediastinalen Tumoren (hauptsächlich Lymphomen, Morbus Hodgkin und Weichteilsarkomen) häufig vom Strahlungsfeld tangiert und kann auch erst nach mehreren Jahren aussteigen. Bei der Ganzachsenbestrahlung wegen eines malignen Hirntumores oder Ganzkörperbestrahlung (im Setting der Knochenmarkstransplantation) kann sich ebenfalls eine primäre Hypothyreose Jahre später entwickeln. Wichtig ist die regelmässige klinische, radiologische (mittels Ultraschall) und Laborkontrolle der Schilddrüse und von deren Funktion, weil eine frühe Substitution mit L-Thyroxin nicht nur die Entwicklung der klinischen Symptome, sondern auch die Entstehung eines Strummas oder sogar eines Schilddrüsenadenomes oder -karzinomes verhindern kann. Bei einer Schädelbestrahlung ist häufig die Hypothalamo-Hypophysenachse befallen. Als Faustregel gilt, dass die Neurohypophyse (Herstellung und Speicherung

von Vasopressin und Oxytocin) deutlich strahlenresistenter ist als die Hypothalamuskern und der vordere Hypophysenlappen (Wachstumshormon, Prolactin, TSH, FSH und LH, ACTH). Somit besteht der postaktinische Hypopituitarismus hauptsächlich aus dem WH-Mangel (möglich ab ca. 24 Gy). Seltener kommt eine zentrale Hypothyreose (Verminderung des TSH oder TRH) hinzu. FSH/LH und ACTH steigen erst bei sehr hohen Strahlendosen aus (> 50 Gy). Risikopatienten sind somit Überlebende nach gut- oder bösartigem Hirntumor, Langerhanszell-Histiozytose, Kraniopharyngeom, aber auch mit akuter lymphatischer Leukämie nach prophylaktischer Ganzschädelbestrahlung. Regelmässige Messungen der Körperlänge, der Sitzhöhe, der Wachstumsgeschwindigkeit, des pubertären Entwicklungsstadiums nach Tanner und deren Auftragen auf die entsprechenden Perzentilkurven erlauben eine Früherkennung und -therapie eines beginnenden WH-Mangels, einer Pubertätsverzögerung oder der selteneren Pubertas praecox. Das Einbeziehen des Kinderendokrinologen ins Nachsorgeteam ist von zentraler Bedeutung: Er wird die Indikation zum Insulintoleranztest (Suche nach isoliertem WH-Mangel) oder sogar zum vollständigeren Hypophysenkombitest stellen. Er ist auch für die Verordnung und Überwachung der WH-Therapie zuständig.

Eine frühe Substitution mit Wachstumshormon (Beginn etwa zwei Jahre nach Abschluss der onkologischen Therapie) bei nachgewiesenem WH-Mangel ermöglicht ein deutliches, wohl aber nicht ganz komplettes Nachholwachstum und hat sich in neueren Studien als sicher erwiesen. Substituierte Patienten wiesen kein erhöhtes Risiko eines Tumorrezidivs oder eines Zweitmalignoms auf, im Vergleich zu nicht-substituierten Kindern und Jugendlichen.

Globaler Gesundheitszustand

Im Gegensatz zur vielfältigen Literatur über somatische Folgen finden sich relativ wenige Daten über den globalen, subjektiven Gesundheitszustand. Kürzlich wurde die bisher grösste Studie zu diesem Thema (n = 9535 junge Erwachsene) publiziert. Im Vergleich zu einer Kon-

trollgruppe bestehend aus ihren Geschwistern zeigten die Langzeitüberlebenden schlechtere Scores in allen sechs geprüften Bereichen (globale Gesundheit, mentale Gesundheit, Behinderung, Einschränkungen in Alltagsaktivitäten, Schmerz, Ängstlichkeit). Insgesamt wiesen 44 Prozent von ihnen mindestens einen auffälligen Bereich auf. Risikofaktoren eines schlechteren Gesundheitszustandes in der multivariaten Analyse waren das weibliche Geschlecht, ein nicht abgeschlossener Schulkursus und ein tieferes Einkommen des Haushaltes. Überlebende nach Knochen- und Hirntumoren sowie nach Sarkomen und Morbus Hodgkin hatten einen signifikant schlechteren Gesundheitszustand als diejenigen nach Leukämie, dies als Beweis des deutlichen Einflusses der Therapieintensität. Solche Studien sind extrem wichtig, indem sie erlauben, eine Hochrisikogruppe von Überlebenden zu charakterisieren, welche eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweist, medizinische oder psychosoziale Interventionen zu benötigen, um ihren langfristigen Gesundheitszustand zu optimieren. ☉

Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Nicolas-Xavier von der Weid
Leitender Arzt
Unité d'Onco-Hématologie péd.
CH-1011 Lausanne-CHUV