

# Zum Risiko von Strahlentherapie induzierten sekundären Krebserkrankungen beim Prostatakarzinom

Eine sekundäre Krebserkrankung wird meist definiert als eine im Zeitraum von > 5 Jahren seit der Strahlentherapie einer primären Krebserkrankung auftretende, folgende Krebserkrankung, die als neuer Tumor einem anderen histologischen Typ angehört (sekundäres Karzinom bzw. zweites Primärkarzinom), und in der Nähe des Strahlenbehandlungsfeldes liegt.

Die Evidenz für strahlenbedingtes Krebsrisiko stammte lange Zeit weitgehend aus Studien von Personen, die radioaktiver Strahlung ausgesetzt waren oder von Studien von japanischen Überlebenden aus Bestrahlung durch Atombomben. In diesen Fällen ist es zwar so, dass die Studien den Nachweis über ein erhöhtes Risiko für Leukämie oder Krebserkrankungen der Lunge, Brust und Schilddrüse, aber wenig überzeugende Evidenz für Krebserkrankungen in anderen Organen bringen.

Alternativ kann man retrospektive Studien basierend auf Tumorregistern durchführen, um Rückschlüsse auf Tumorrisiken zu erhalten, die sich aus medizinischer Therapie ergeben.

Beim Prostatakarzinom z.B. wird die Strahlentherapie als Option für lokal begrenzte und auch für lokal fortgeschrittene Erkrankungen angesehen. Als sekundäre Krebserkrankungen scheinen hier Blasenkarzinome und Rektumkarzinome die am häufigsten auftretenden Erkrankungen zu sein. Manche Autoren berichten auch über eine erhöhte Inzidenz von Sarkomen (Brenner et al.; Pickles et al.), aber diese sind eher selten auftretende Tumore. Zur Beurteilung des Risikos für bestrahlungsbedingt entstehende sekundäre Karzinome werden standardisierte Verfahren verwendet bzw. Indices ermittelt, wie z. B. das relative Risiko (RR), oder der SIR (Standardized Incidence Ratio), der sich aus dem Quotienten beobachtete Zahl sekundärer Karzinome/erwartete Zahl, multipliziert mit 100, ergibt.

## Sekundäre Harnblasenkarzinome nach Bestrahlung des Prostatakarzinoms

Neugut et al. fanden bei einer SEER-Daten Auswertung (SEER = Surveillan-

ce, Epidemiology, and End Results; USA National Cancer Institute) im Rahmen eines Zeitraums von 1973-1990 nach der Strahlentherapie von Prostatakarzinomen nur Effekte auf die Entstehung sekundärer Blasenkarzinome, nicht aber hinsichtlich von Rektumkarzinomen. Untersucht wurden 34.889 Patienten nach Radiotherapie und 106.872 nicht bestrahlte. Dabei ergab sich für den Zeitraum von 5 bis 8 Jahren ein erhöhtes RR von 1,3 und ein weiterer Anstieg des RR auf 1,48 nach mehr als 8 Jahren. Dies entspricht einer Zunahme von 48 %.

Kaldor et al. verwendeten SEER-Daten von 120.000 Männern mit Prostatakarzinomen aus einem 10-Jahres-Zeitraum von 1973 bis 1993. Es ergab sich ein RR von 1,2 für den Zeitraum > 5 Jahren, ansteigend auf 1,3 nach 10 Jahren

Liauw et al. untersuchten die Rate von sekundären Blasen- und von kolorektalen Krebserkrankungen bei Patienten mit primären Prostatakarzinomen mindestens 10 Jahre nach erfolgter Brachytherapie, mit oder ohne externe Strahlentherapie. 125 Patienten erhielten nur I-125 Brachytherapie, und 223 Patienten zusätzlich externe Strahlentherapie. Der Median für die Zeit der Verlaufskontrolle betrug 10,5 Jahre. Fünf Jahre nach Behandlung hatten 15 Patienten einen sekundären Tumor, davon 11 je ein Harnblasenkarzinom, 3 ein kolorektales Karzinom und einer ein Urethrakarzinom. Die Inzidenz der sekundären Tumorerkrankungen bei Patienten die nur Brachytherapie erhielten, betrug 1,6%, die bei Patienten mit externer Strahlentherapie 5,8%. Blasenkarzinome zeigten gegenüber dem erwarteten Wert ein RR von 2,34, und ein absolutes Risiko von 35 Krebserkrankungen pro 10.000 Patienten. Die Autoren diskutierten, dass dieses Auftreten von sekundären Krebserkrankungen auf strahlenbedingter Karzinogenese beruhen könne, empfehlen aber auch zu prüfen, inwiefern präpositionelle Faktoren (genetisch oder umweltbedingt) einen Beitrag geleistet haben könnten.

Eine Studie von Moon et al. erfasste SEER-Daten von 140.767 Männern

mit Prostatakarzinom, diagnostiziert während des Zeitabschnitts von 1973 bis 1994, die mindestens 5 Jahre nach der Primärdiagnose noch lebten. Der mittlere Wert der Verlaufskontrolle belief sich auf 10,6 Jahre. Die Rate sekundärer Krebserkrankungen betrug 9,9% (29.529 Männer). Die Autoren führten zu den Daten eine Regressionsanalyse durch, um die Wahrscheinlichkeiten für das Risiko sekundärer Karzinome und Strahlentherapieart an das Folgeauftreten von anderen Tumoren anzupassen, in Abhängigkeit von der Art des chirurgischen Eingriffs, von Tumorgrad und -stadium, sowie vom Patientenalter. Verglichen mit unbestrahlten Patienten hatten Patienten, die nur mit externer Strahlentherapie behandelt wurden, statistisch höhere Wahrscheinlichkeiten (Odds Ratio = OR) für sekundäre Krebserkrankungen der Harnblase (OR 1.63) und für das Rektum (OR 1.60). Männer, die Strahlentherapie in Form von radioaktiven Implantaten erhielten, hatten signifikant niedrigere Werte für die Harnblase (OR 1.40) und das Rektum (OR 0.30). Nach Meinung der Autoren ist dies die erste Studie, die zeigt, dass bei Implantation radioaktiver umschlossener Strahlenquellen von relativ hoher Dosis die geringsten Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung sekundärer Krebserkrankungen auftraten, insbesondere hinsichtlich des Rektums.

## Sekundäre Rektumkarzinome nach Bestrahlung von Prostatakarzinomen

Brenner et al. untersuchten SEER Daten über den 20-Jahres Zeitraum 1973-1993 bei 51.584 Männern mit Prostatakarzinomen, die Strahlentherapie erhalten hatten, mit 70.593 Männern, die nur chirurgisch behandelt wurden. Brenners Gruppe wies einen Zusammenhang zwischen Strahlentherapie von Prostatakarzinomen und sekundären Rektumkarzinomen nach. Es ergab sich eine Zunahme von 105 % für die Inzidenz rektaler Karzinome, bei einem RR von 1,19 für den Zeitabschnitt >10 Jahre Nachsorge nach Strahlentherapie.

Pickles und Phillips verglichen ein Kollektiv aus 29.371 nicht bestrahlten

mit einem Kollektiv aus 9.890 bestrahlten Patienten, beide bei einem mittleren Alter von 71,5 Jahren. Der Überwachungszeitraum der Tumornachsorge erstreckte sich auf 3,9 bei unbestrahlten Patienten, bei den bestrahlten auf 5,29 Jahre. Bei 11% erfolgte die Radiotherapie im Becken, bei den übrigen 89% wurde nur die Prostata bestrahlt, mit einer insgesamt mittleren Dosis von 61 (45-74) Gy. Die Autoren fanden in der bestrahlten Gruppe ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome mit einem SIR von 1,21.

Auch **Baxter et al.** fanden bei Patienten mit bestrahlten Prostatakarzinomen eine signifikante Zunahme von Rektumkarzinomen. Sie führten eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis der SEER-Registry aus dem 9-Jahres-Überwachungszeitraum von 1973-1994 durch und beschränkten sich auf Männer mit Prostatakarzinom, die vorher kein nachgewiesenes kolorektales Karzinom hatten, aber entweder operiert oder bestrahlt wurden und danach 5 Jahre überlebt hatten. Die Auswertung der Strahleneffekte erfolgte mit einem proportionalem Hazard Modell über die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen pro Zeit bei insgesamt 30.552 Männern, die im Beckenbereich bestrahlt wurden, sowie 55.263, die nur operiert wurden. Kolorektale Krebserkrankungen entstanden bei 1.437 Patienten. Die errechnete Hazard Rate für die Entstehung von Rektumkarzinomen war signifikant und betrug 1,7 für die bestrahlte im Vergleich zur nicht bestrahlten operierten Gruppe, was einer um 70% erhöhten Zunahme in der Entwicklung eines rektalen Karzinom entspricht. Es konnte hingegen kein signifikantes Risiko für die Entstehung strahlungsbedingter sekundärer Tumoren im Bereich des restlichen Kolon nachgewiesen werden, was auf einen direkten strahlungsbedingten Effekt hinweist. (Baxter et al. 2005).

### Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Primär handelt es sich bei der Indikation „Strahlentherapie des Prostatakarzinoms“ um eine Indikation mit einer Risiko/Nutzen Abwägung, bei

der ionisierende Strahlung eingesetzt wird, um den Primärtumor zu beseitigen. Das Risiko schließt ein, dass diese Therapie insbesondere zu sekundären Harnblasenkarzinomen (etwa 50 % Risikozunahme nach 8 Jahren) und kolorektalen Karzinomen (etwa 70 % Risikozunahme für die Entstehung eines rektalen Karzinoms nach mehr als 5 Jahren) führen kann. Nur bei Brachytherapie scheint das Risiko für ein sekundäres kolorektales Karzinom geringer zu sein, während sekundäre Blasenkarzinome auch bei dieser Therapieart weiterhin erhöht auftreten können. Bei Patienten mit einem Alter von mehr als 80 Jahren ist diese Wahrscheinlichkeit bei einer Latenzzeit von 5 - 20 Jahren vergleichsweise weniger bedeutend, bei jüngeren nimmt das Risiko jedoch an Wichtigkeit zu. Wer bereits im Alter von 50 Jahren eine entsprechende Strahlentherapie erhält, sollte 5 Jahre später in die Gruppe von Risikopatienten für ein sekundäres Karzinom einbezogen werden. Der augenblickliche Trend zur Früherkennung des Prostatakarzinoms beinhaltet, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom abnimmt, und die Lebenserwartung nach Therapie sich erhöht. Daraus ergibt sich eine wachsende Inzidenz für zwei neue Krebs-Risikogruppen, die die Frage nach der Notwendigkeit einer Kontrolle auf Früherkennung stellt. Da beim Prostatakarzinompatient im allgemeinen der praktizierende Urologe die Tumornachsorge durchführt, bietet sich ab fünf Jahren nach Strahlentherapie die photodynamische Diagnostik (PDD) und/oder als regelmäßige nicht invasive Kontrolle die Urinzytologie in Verbindung mit dem NMP22®-BladderChek™ als Point of Care Test an, ein kombiniertes Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität (Oehr und Schröder). Für die Früherkennung eines sekundären Rektumkarzinoms wäre ab fünf Jahren nach Strahlentherapie eine regelmäßige endoskopische Kontrolle (Baxter et al.) des kolorektalen Bereichs durch einen entsprechenden Facharzt ebenfalls zu empfehlen.

### References

Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased

risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128: 819-24

Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88: 398-406

Kaldor J, Day N, Kittelman B et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995; 63: 1-6

Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 1;66(3):669-73

Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1600-4

Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2006 1;107(5):991-8

Pickles T, Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol* 2002; 65: 145-51

Oehr P, Schroeder A. Nutzen des qualitativen NMP22®BladderChek™-Tests für Diagnostik von Patienten mit Hämaturie und Verdacht auf Harnblasentumor: Ergebnisse einer praxisorientierten Ringstudie. *Tumordiagn u Ther* 2006; 27:205-210

**Autor: Dr. rer. nat. Peter Oehr  
Professor für Nuklearmedizin**

**E-Mail: radiation@cancer-info.de**