

Kindermalignome und Sekundärtumoren

Aktuelle Erkenntnisse über therapiebedingte Spätfolgen

Verbesserte therapeutische Strategien und die Supportivtherapien haben zu einer eindrucklichen Zunahme der Überlebensraten in der pädiatrischen Onkologie geführt. Heutzutage überleben rund 80% aller betroffenen Kinder, sodass eine wachsende Population von Überlebenden (Survivors) entsteht. Allerdings besteht bei diesen ein erhöhtes Risiko für diverse Spätfolgen, darunter die Entwicklung sekundärer Malignome.

NICOLAS X. VON DER WEID

SZO 2014; 4: 6-9.



Nicolas X.
von der Weid

Dieser Artikel beleuchtet die wichtigsten neueren Erkenntnisse zu Sekundärtumoren, welche die Hauptrolle in der therapiebedingten Mortalität der Survivors von Malignomen im Kindesalter spielen.

Die Situation heute

In der Schweiz erkranken jährlich neu 200 bis 250 Kinder und Adoleszente unter 16 Jahren an Krebs (1). Dank einer ständigen Intensivierung und Verfeinerung der onkologischen Therapieansätze (hauptsächlich Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie) sowie der begleitenden und unterstützenden Massnahmen (sogenannte Supportive Care) über die letzten 50 Jahre überleben heutzutage zirka 80% der Patienten (1, 2). Das führt zu einer wachsenden Population von jungen Erwachsenen, die von ihrem primären Malignom geheilt wurden (sogenannte Survivors); in den USA schätzt man diese Zahl auf rund 363 000 Personen, in der Schweiz aktuell auf etwa 7000 (1, 2).

Strahlen- und Chemotherapie können – Jahre bis Jahrzehnte nach Therapieabschluss – spät auftretende Komplikationen hervorrufen. Vor etwa 8 Jahren veröffentlichte die US-Childhood-Cancer-Survi-

vor-Studie, dass zwei Drittel dieser Patienten eine chronische, ein Drittel sogar eine schwere oder lebensbedrohliche Erkrankung entwickeln werden. Global betrachtet weisen Survivors im Vergleich zu Geschwistern (nach alters- und geschlechtsbezogener Adjustierung) ein 8-fach erhöhtes Risiko auf, eine schwere oder lebensbedrohliche Krankheit zu entwickeln (3). Zweitmalignome waren dabei für die verkürzte Lebenserwartung der Survivors hauptverantwortlich. Aus verschiedenen Kohortenstudien aus den USA und Europa (4, 5) kann hergeleitet werden, dass dieses Risiko zirka 10-mal höher ist als in der Allgemeinbevölkerung und ein bedeutendes Gesundheitsproblem für diese älter werdende Population bedeutet (6, 7).

Die Rolle der Strahlentherapie

Die häufigsten Zweitmalignome sind Brust-, Schilddrüsen- und Hautkarzinome (nicht Melanome) sowie ZNS-Tumore (Meningeome und Gliome) (8). Hier gibt es fast immer einen klaren und starken Zusammenhang mit einer früheren Radiotherapie der betroffenen Region. Die Karzinome erscheinen in der Regel im oder am Rand des Bestrahlungsfeldes nach einer Latenz von 10 oder mehr Jahren. Besonders betroffen sind ehemalige Kinder und Jugendliche mit einem Hodgkin-Lymphom, welche mit dem sogenannten Mantelfeld (= Bestrahlung der zervikalen, supraklavikulären, axillären und mediastinalen Lymphknoten) behandelt wurden. In diversen Kohorten (9, 10) findet man bis zu 30% Betroffene mit geheiltem M. Hodgkin, welche sekundär Brustkrebs entwickeln, der häufig bilateral in den medialen Brustquadranten gelegen ist und eine aggressive Histologie mit besonderer Therapieresistenz aufweist.

ABSTRACT

Pediatric cancer and second malignancies

Survivors from pediatric cancer are at increased risk for developing a second malignant neoplasm later on. Therapy modalities, especially radiotherapy but also chemotherapy as well as the individual genetic background are the most relevant risk factors. Knowledge about them is crucial for designing and implementing screening programs aiming at early detection and intervention. Medical personnel as well as survivors themselves should receive adequate specific information by dedicated continuous medical education and individualized survivorship passport, respectively.

Keywords: Pediatric cancer, late effects, second malignant neoplasms.

Risikoscores aus Survivor-Kohorten

Daten aus der britischen Survivor-Kohorte (10) liefern ebenfalls eindrückliche Befunde zu selteneren strahleninduzierten Zweitneoplasien. Die SIR (= standardized incidence ratio) für sekundäre gastrointestinale Tumoren war in diesen Kohorten 4,6-mal höher als bei Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts. Interessanterweise war die SIR bei jungen Survivors unter 20 Jahren besonders hoch (Ratio: 28,3). Die SIR nahm mit zunehmendem Alter rapide ab, wenn der sogenannte AER (= absolute excess risk) bei jungen Survivors tief lag (= 1,0/10 000 Personjahre [PJ]), und nahm dramatisch zu bei älteren Survivors über 40 Jahre (6,1/10 000 PJ). Der Unterschied lässt sich durch die «natürliche» Zunahme der Inzidenz der gastrointestinalen Tumoren in der allgemeinen Seniorenpopulation erklären. Darüber hinaus zeigt sich, dass das Konzept des «absoluten Risikoüberschusses (AER)» bei der Bewertung des Risikos für einen Zweittumor sinnvoll ist. Die höchsten SIR- und AER-Werte wurden bei Survivors nach Wilms-Tumor (bösartigem Tumor der Niere im Kleinkindesalter; SIR 13,0; AER 4,6/10 000 PJ) und hereditärem Retinoblastom (bösartigem familiärem Tumor der Netzhaut; SIR 12,5; AER 6,7/10 000 PJ) beobachtet, welche mit einer direkten abdomino-pelvinen Bestrahlung behandelt wurden.

Sekundäre Knochentumore gehören ebenfalls zu den nicht seltenen Zweitneoplasien und kommen besonders bei Survivors von primären Knochentumoren vor (9, 10). Typischerweise findet sich die Entstehung eines hochgradigen Osteosarkoms 5 bis 10 Jahre später am Ort der Bestrahlung eines früheren Ewing-Sarkoms, eines Weichteilsarkoms, eines Wilms-Tumors und eines hereditären Retinoblastoms. Wenn auch die Chemotherapie, insbesondere die kumulative Dosis von Alkylanzien wie Cyclophosphamid und Ifosfamid, eine Rolle spielen kann (11, 12), zeigt die Lokalisation des Zweitmalignoms im ehemaligen Bestrahlungsfeld, wie stark die Radiotherapie hierfür verantwortlich ist.

Das Risiko für sekundäre Gliome ist am höchsten bei Survivors von primären Hirntumoren und akuten Leukämien. In der britischen Kohorte erhöhte die kraniale Bestrahlung das relative Risiko um 5,5 in beiden Malignomgruppen im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten (10). Diese und ähnliche Beobachtungen haben dazu geführt, dass die meisten Kinder und Jugendlichen mit akuten Leukämien heutzutage, wenn immer möglich, eine chemotherapeutische und nicht mehr eine radiotherapeutische Behandlung zur Prophylaxe des ZNS-Befalls erhalten.

Die Rolle der Chemotherapie

Die Rolle der Zytostatika bei der Entwicklung sekundärer myelodysplastischer Syndrome und Leukämien (t-MDS/AML) oder Lymphome ist gut verstanden (8).

Diese hämatologischen Zweitneoplasien entwickeln sich früher als die strahleninduzierten soliden Tumoren, typischerweise 5 bis 10 Jahre nach der Behandlung des primären Malignoms, danach besteht ein Plateau (13).

Zunehmende Evidenz besteht dafür, dass Zytostatika auch direkt für die Entstehung von soliden Zweitmalignomen verantwortlich sind und/oder die Risiken einer parallel durchgeführten Radiotherapie modulieren/erhöhen (11, 14). Die US-Daten zu den gastrointestinalen Zweittumoren zeigen zum Beispiel, dass auch Survivors ohne vorhergehende abdomino-pelvine Bestrahlung ein erhöhtes Risiko (SIR 2,4) gegenüber der Allgemeinbevölkerung aufweisen (11).

Gefährliche Zytostatikafamilien und Radiochemotherapien

Gewisse Zytostatikafamilien sind bezüglich der Entstehung von Zweitleukämien oder soliden Tumoren besonders gefährlich: Alkylanzien wie Cyclophosphamid, Ifosfamid, Busulfan, Chlorambucil und Melphalan, aber auch Kombinationen wie MOPP (Mechlorethamin, Vincristin [Oncovin®], Prednison und Procarbazin) induzieren verschiedene irreversible Schäden in der DNA. Das bedeutet: Wenn die betroffenen Zellen nicht sterben, weisen sie ein erhöhtes Entartungsrisiko auf (15, 16). Typischerweise zeigen durch Alkylanzien induzierte Leukämien Anomalien, in der Regel Deletionen, also Verluste, der Chromosomen 5 und 7. Auch Topoisomerase-II-Inhibitoren (wie VP-16: Vepesid® oder Etopophos®) sind in der Lage, Zweitleukämien zu induzieren. Hier finden sich klassischerweise Anomalien im MLL-Gen (= mixed lineage leukemia) auf Chromosom 11q23 (17).

Da viele Therapiestrategien in der Kinderonkologie Radio- und Chemotherapie kombinieren, spielt sicher auch diese Kombination eine spezifische Rolle bei der Entstehung von Zweitmalignomen. Die kumulativen Dosen – sowohl das zeitliche Mitwirken beider Behandlungen als auch die Art der eingesetzten Zytostatika – sind dann für die Toxizität der kombinierten Therapie ausschlaggebend. Eine Studie, die das Risiko für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms untersuchte (18), fand ein erhöhtes Risiko bei einer früheren Therapie mit Alkylanzien allerdings nur in der Gruppe der Patienten, die eine Strahlentherapie von weniger als 20 Gy erhielt, also bei Betroffenen, bei denen ein Zellüberleben eher wahrscheinlich war als der Zelltod.

Zweit- und weitere Malignome nehmen kumulativ mit dem Alter zu

Eine wichtige Erkenntnis ist ferner diejenige, dass die kumulative Inzidenz von Survivors mit bösartigen Zweittumoren kontinuierlich mit ihrem Alter steigt. In der britischen Kohorte stieg sie von 1,6% im Alter von 20 Jahren auf fast 14% im Alter von 60 Jahren – dies

verglichen mit den 8,4% in der allgemeinen Seniorenbevölkerung (10) (Abbildung). Hinzu kommt, dass Survivors mit einem ersten Zweitmalignom (ZM1) ein besonders hohes Risiko aufweisen, multiple weitere Malignome zu entwickeln. Die US-Kohortenstudie zeigte, dass die errechnete kumulative Inzidenz eines weiteren Malignoms 20 Jahre nach Diagnose des ZM1 bei 47% liegt (19).

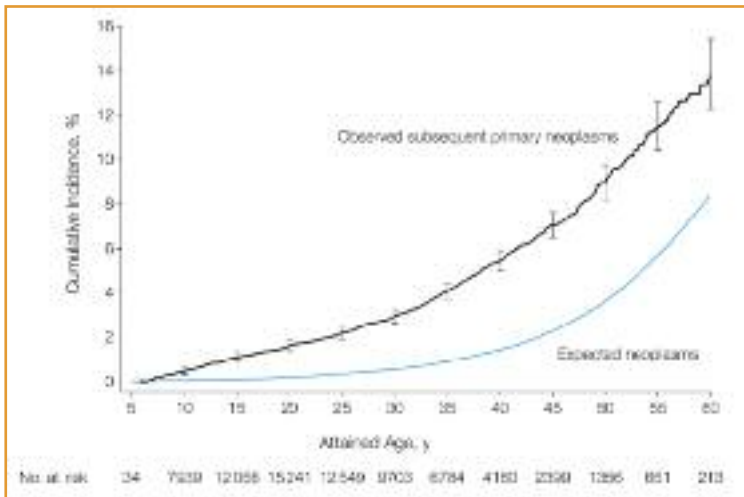


Abbildung: Beobachtete und erwartete Inzidenz von Zweittumoren (10), Publikation mit Erlaubnis von Reulen RC et al. JAMA 2011; 305(22): 2311–2319.

Die Rolle der Genetik

Familiäre Anlagen wie das familiäre Retinoblastom, das Li-Fraumeni-Syndrom und die Neurofibromatose von Recklinghausen stellen natürlich eine besondere Situation dar. Hier sind hereditäre (sogenannte «germline») Mutationen in wichtigen Tumorsuppressor- oder Transkriptionsfaktorgenen (RB1, TP53 oder CHEK2, respektive NF1) für die Onkogenese primärer und sekundärer Malignome eindeutig verantwortlich. Kinder und Jugendliche aus solchen Familien haben ein sehr hohes Risiko, an multiplen primären Malignomen zu erkranken (19).

Warum entwickeln nur einige einen Zweittumor?

Der genetische Background könnte aber auch ausserhalb solcher familiärer Krebs syndrome eine wichtige Rolle bei der Entwicklung sekundärer Malignome spielen. Warum entwickeln von genau gleich behandelten Patienten einige einen Zweittumor und andere keinen?

Vor Kurzem wies eine sehr interessante Studie auf die Möglichkeit einer individuellen, genetisch bedingten Empfindlichkeit des Wirtes als Risikomodulator für Zweitmalignome hin (20). Mit GWAS-Technologie (= Genome Wide Association Study) wurden Survivors eines pädiatrischen Hodgkin-Lymphoms, welche alle mit einer vergleichbaren Radiotherapie behandelt wurden, im Rahmen einer Fallkontrollstudie un-

tersucht. Survivors mit einem Zweitmalignom wurden einer Kontrollgruppe von Survivors ohne Zweittumor gegenübergestellt: Die Autoren fanden zwei Varianten (SNP = Single Nucleotide Polymorphisms genannt) im Locus 6q21, welche in ihrer Auftretenshäufigkeit mit der Entstehung eines sekundären Malignoms statistisch signifikant assoziiert waren. Die Träger von zwei besonderen Polymorphismen (Risikoallelen) hatten eine 2- bis 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit, ein Zweitmalignom zu entwickeln. Die Risikoallele führen zu einer Verminderung der Expression von PRDM1 (= PR Domain containing 1 ZNF domain, auch als BLIMP1 bekannt) – einem Zinkfingerprotein, welches als Transkriptionsrepressor in einer Reihe von zellulären Prozessen wie Proliferation, Differenzierung und Apoptose involviert ist. Interessanterweise wurde diese Assoziation bei Survivors eines Hodgkin-Lymphoms im Erwachsenenalter nicht gefunden, was die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen Diagnose, Alter bei Diagnose, (teilweise) Geschlecht, Therapie und individuellem genetischem Background aufzeigt.

Schlussfolgerung und Bedeutung für die Praxis

Die beschriebenen Erkenntnisse sollten nicht ungenutzt bleiben. Die Mehrheit der sekundären Malignome, insbesondere die soliden Tumoren, entwickelt sich langsamer als die primären pädiatrischen Krebsentitäten. Auch Zweitleukämien durchlaufen häufig einen präleukämischen Zustand, bezeichnet als therapieinduziertes myelodysplastisches Syndrom (t-MDS).

Nachhaltige Screeningprogramme sind notwendig ...

Ein Screening ist somit möglich und sinnvoll, um diese Zweiterkrankungen, wenn immer möglich, in einem frühen Stadium zu entdecken und zu behandeln. Ein medizinisch, ethisch und wirtschaftlich effizientes Screening verlangt Kenntnisse über die «basale» Inzidenz von Krebskrankheiten bei älter werdenden Menschen (also in der Allgemeinbevölkerung) und über die spezifischen therapiebedingten zusätzlichen Risiken der Survivors. Die britische Kohortenstudie (10) zeigte zum ersten Mal, dass Survivors nach abdomino-pelviner Bestrahlung ein Risiko für ein Kolorektalkarzinom haben, das ähnlich hoch ist wie dasjenige von Familienangehörigen mit stark positiver Familienanamnese. In Grossbritannien werden Letztere alle 3 bis 5 Jahre im Rahmen eines nationalen Screeningprogramms koloskopiert (21), für Erstere gibt es keine entsprechende Empfehlung! In den USA verlangen die Longterm-Follow-up-Richtlinien der Children's Oncology Group eine solche Koloskopie ab dem Alter von 35 Jahren bei Survivors, die eine abdominale, pelvine oder spinale Bestrah-

lung > 30 Gy erhalten haben. Eine vor Kurzem publizierte nordamerikanische Studie zeigte dennoch, dass die grosse Mehrheit dieser Survivors keine solche Koloskopie erhalten hat (22). Verbesserung im Nachsorge management ist also notwendig.

... wie auch eine Anleitung zu gesundem Lebensstil

Ärzte, insbesondere Allgemeinpraktiker und Internisten, sowie alle Pflegefachpersonen, die erwachsene Survivors nach Kinderkrebs betreuen, müssen die Risiken kennen und die publizierten Richtlinien zur Nachsorge implementieren. Aber auch die Survivors selbst müssen dafür Sorge tragen. Das bedingt, dass sie von ihrem behandelnden Kinderonkologen bei Entlassung aus der pädiatrischen Nachsorge vollumfänglich und in fairer Weise, wenn immer möglich auch schriftlich (im Survivorship Passport), über ihre spezifischen Risiken und die notwendigen Screeninguntersuchungen informiert werden. Ein gesunder Lebensstil mit ausgewogener Ernährung, mediterraner Diät, ausreichender physischer Aktivität, absolutem Meiden von Tabak, gut dosierter Sonnenexposition und moderatem Alkoholkonsum sind weitere wichtige Präventivmassnahmen, welche zu einem optimalen Aufklärungsprogramm der Survivors gehören. ▲

Prof. Dr. med. Nicolas X. von der Weid

Pädiatrische Hämatologie-Onkologie
Universitätskinderhospital beider Basel UKBB
4031 Basel
E-Mail: nicolas.vonderweid@ukbb.ch

Merkmale

- ▲ **Kinderkrebsüberlebende (sogenannte Survivors)** weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung sekundärer Malignome im Erwachsenenalter auf.
- ▲ **Vorangegangene Bestrahlung** ist dabei der Hauptrisikofaktor: Zweitumore, in aller Regel Karzinome, entstehen im ehemaligen Bestrahlungsfeld bis zu Jahrzehnten später, und ihre Inzidenz nimmt kontinuierlich zu.
- ▲ **Gewisse Zytostatika**, alleine oder in Kombination mit der Strahlentherapie, können ebenfalls die Entwicklung sekundärer bösartiger Neoplasien begünstigen; neben soliden Tumoren finden sich auch maligne hämatologische Krankheiten (t-MDS, akute Leukämien und Lymphome).
- ▲ **Richtlinien zur Nachsorge und zu Screeninguntersuchungen** sind kürzlich erschienen; ihre Implementierung benötigt den Einsatz sowohl der ärztlichen Fachpersonen als auch der Survivors selbst.
- ▲ **Eine Frühentdeckung und -behandlung** solcher Zweitmalignome ist häufig möglich und führt zu verbesserten Heilungschancen.

Quellen:

1. Schweizer Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2012. www.kinderkrebsregister.ch
2. Ries L, Eisner M, et al.: Cancer Statistics Review, 1975–2005. Bethesda MD: National Cancer Institute; 2008. http://seer.cancer.gov/esr/1975_2005/
3. Oeffinger KC, Mertens AC, et al.: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–82.
4. Robison LL, Armstrong GTR, et al.: The childhood cancer survivor study: a national cancer institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2308–18.
5. Hawkins MM, Lancashire ER, et al.: The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1018–25.
6. Neglia JP, Friedman DL, et al.: Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 618–29.
7. Armstrong GT, Liu Q, et al.: Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2328–38.
8. Bhatia S, Sklar C.: Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 124–32.
9. Friedman DL, Whitton J, et al.: Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Nat Cancer Inst* 2010; 102: 1083–95.
10. Reulen RC, Frobisher C, et al.: Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2011; 305: 2311–19.
11. Henderson TO, Whitton J, et al.: Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 300–08.
12. Tucker MA, D'Angio GJ, et al.: Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317: 588–93.
13. Armenian SH, Robison LL.: Childhood cancer survivorship: An update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 16–22.
14. Nottage K, McFarlane J, et al.: Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2552–58.
15. Felix CA.: Chemotherapy related second cancers. In: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E (eds). *Multiple primary cancers*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999; 137–64.
16. Pedersen-Bjergaard J, Larsen SO.: Incidence of acute non-lymphocytic leukemia, preleukemia and acute myelo-proliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 965–71.
17. Hieb BA, Ogle SK, Meadows AT. In: Schwartz CL, Hobbie WL, Rucione KS (eds). *Survivors of childhood and adolescent cancer. A multidisciplinary approach*. Berlin 2005; 283–94.
18. Veiga LH, Bhatti P, et al.: Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 21: 92–101.
19. Armstrong GT, Liu W, et al.: Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 29: 3056–64.
20. Best T, Li D, et al.: Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin lymphoma. *Nat Med* 2012; 17: 941–43.
21. Cairns SR, Scholefield JH, et al.: Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666–89.
22. Nathan PC, Ness KK, et al.: Screening and surveillance for second malignant neoplasms in adult survivors of childhood cancer. *Ann Intern Med* 2010; 153: 442–51.