

Sekundarni malignomi po obsevanju raka

Ajra Šečerov in Hotimir Lešničar

Uvod

Z izrazom sekundarni tumorji v onkologiji opisujemo nove primarne tumorje, ki se pri bolniku pojavijo po predhodnem onkološkem zdravljenju t. i. primarnega tumorja. Z izrazom ni mišljen ponoven pojav (histološko istovetnega) že zdravljenega tumorja; vsaj znotraj 5-letnega opazovalnega obdobja tak tumor imenujemo recidiv. Prav tako sem ne spada pojav oddaljenih metastaz, čeprav jih ugotovimo več let po primarnem zdravljenju. Pri kirurgiji in radioterapiji gre torej za pojav nove oblike raka (sarkom ali karcinom) v že zdravljenem predelu oziroma v njegovi neposredni bližini. Kemoterapevtsko zdravljenje najprej lahko povezujemo z vznikom raka v krvnem in limfatičnem sistemu. Pri kombiniranih načinih zdravljenja se pojem vzročnosti še dodatno zapleta. Vsekakor pa ne gre povezovati obsevanja raka grla z naknadnim pojavom raka pljuč. Gre za isti zunanji vzrok (kajenje), vendar to ni povezano s prehodnim lokalnim obsevalnim zdravljenjem grla.

Morebitni škodljivi biološki vplivi kirurgije pri zdravljenju raka (npr. dolgotrajna anestezija, pomen ravnih faktorjev pri celjenju tkiva) so manj raziskani od škodljivih učinkov ionizirajočega žarčenja in citotoksičnih drog. Zaradi vse bolj poudarjenega vpliva dopolnilnega zdravljenja (obsevanje in sistemsko zdravljenje) na podaljšanje preživetja se kurativna onkološka kirurgija usmerja k vse manj radikalnim posegom. To pri nekaterih posegih, katerih namen je ozdravljenje, pomeni – poleg onkološko varne odstranitve tumorja – predvsem izbiro tistih dodatnih prognostičnih dejavnikov, ki bi omogočili, da bi dopolnilno zdravljenje ustrezalo posamičnemu bolniku. Zato multidisciplinarno načrtovanje onkološkega zdravljenja v zadnjem času vključuje bistveno več nekirurških metod kot pred desetletji. Kvalitetnejše in varnejše poti trenutno ni videti. Poznim posledicam onkološkega zdravljenja se skušamo izogniti s čim varnejšim načrtovanjem, ki temelji na retrospektivnih kliničnih raziskavah že zdravljenih bolnikov. Ker je ozdravitev od raka vedno najmočnejši motiv, je včasih onkologom najtežje presojati o stopnji intenzivnosti (agresivnosti) zdravljenja pri bolniku, predvsem če je mlajši. Z obsevanjem povzročeni rak je gotovo neželeni učinek te terapevtske metode. Tudi v medicinskih krogih se občasno porajajo dvomi, kako je možno raka zdraviti z metodo, ki ga lahko tudi povzroča. V tem sestavku podajamo kratek povzetek v literaturi objavljenih podatkov o vzročni zvezi med obsevanjem z ionizirajočim žarčenjem in rakom, še posebej pri rakavih bolnikih, zdravljenih z obsevanjem. Obsežne raziskave o tem pri nas namreč še nimamo.

Z onkološko radioterapijo povzročeni rak

Obsevanje z ionizirajočim sevanjem je ena temeljnih s

podatki podprtih metod zdravljenja v sodobni onkologiji, saj uspešnost zdravljenja pomembno presega pojav škodljivih učinkov. Seveda to drži le, kadar se uporablja v medicinsko strogo nadzorovanih okoliščinah, kjer tumor prejme citotoksični odmerek, okolno zdravo tkivo pa je zadovoljivo zavarovano. Da ionizirajoče sevanje lahko povzroča raka, smo spoznali na primerih žalostnih usod nezaščitenih raziskovalcev in radiologov, delavcev v industriji, nesreč v jedrskih reaktorjih, najbolj pa ob posledicah atomskih bomb. Zato se poslej tudi v medicinski uporabi zavedamo možnosti z obsevanjem inducirane raka pri bolnikih, kjer je bil primarni malignom (tudi) z obsevanjem dolgoročno ozdravljen. Čeprav se problemu z obsevanjem povzročene raka verjetno nikoli ne bo mogoče v celoti izogniti, lahko dobro zastavljene retrospektivne analize pomagajo pri iskanju tistih dejavnikov, ki bodo pri načrtovanju obsevalnega zdravljenja preprečevali nastanek z obsevanjem povzročene raka. Po objavah nekaterih raziskav incidenca sekundarnih tumorjev po zdravljenju z obsevanjem narašča. To je (poleg naraščajoče incidence raka) lahko posledica daljšega preživetja bolnikov in tudi natančnejših načinov sledenja po zdravljenju. Raziskave prikazujejo pojavljanje sekundarnih malignih tumorjev pri 1 % do > 10 % predhodno obsevanih bolnikov (1, 2). Sekundarni tumorji so pomemben vzrok smrti zlasti pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi Hodgkinove bolezni ali zaradi tumorjev v otroški dobi, ko po zdravljenju primarnega tumorja pričakujemo velik odstotek ozdravitev. Pri tem je treba upoštevati, da sodobno onkološko zdravljenje pogosto vključuje hkratno uporabo kirurških, sistemskih in obsevalnih načinov zdravljenja. Zato je pri iskanju vzrokov za nastanek sekundarnih rakov vpliv posameznih metod razmeroma težko opredeliti. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi maligne bolezni samo s kirurgijo, prav tako opažajo več sekundarnih tumorjev, najverjetneje zaradi genetskih in zunanjih dejavnikov, kot so kajenje, alkohol, debelost, ki večajo tveganje za nastanek primarnih in sekundarnih malignomov (1–4). Pri opredelitvi vloge obsevanja za vznik sekundarnih malignomov moramo biti previdni. Poleg številnih dejavnikov, povezanih z obsevanjem, moramo upoštevati tudi tiste, ki niso povezani z obsevanjem.

Karcinogeni učinek obsevanja

Ionizirajoče sevanje lahko raka povzroča z več mehanizmi. Prvi mehanizem je okvara DNK, zaradi česar pride do mutacije, ki pa ne vodi vedno v nastanek raka. V zadnjem času se pojavljajo domneve, da kancerogeneza ni v linearni povezavi z odmerkom obsevanja, temveč obstaja prag, pod katerim tumorske celice ne nastajajo (4). Drugi mehanizem kancerogeneze nastopi pri srednjem (nad 30 Gy) do velikem odmerku obsevanja, ko pride do uničenja celic. Pojavi se dezorganizacija tkiva, zaradi česar se slabša kontrola

proliferacije mutiranih celic. Tretji mehanizem se pojavi po obsevanju z velikimi odmerki, ko se pojavijo kronična obsevalna okvara, atrofija tkiva, kronično vnetje in okvare žilja, kar lahko vodi v predkancerozno stanje.

Po študijah na preživelih po atomski bombi so ugotavljali, da je časovni interval do nastanka malignih obolenj zelo različen. Levkemijo so diagnosticirali manj kot 5 let in več kot 15 let po eksploziji, solidne tumorje so opažali 9 in 60 let po izpostavljenosti ionizirajočim žarkom, sarkomi pa so se pojavili že po 10 letih. Ugotavljali so tudi, da se tveganje za nastanek radioinduciranega raka s starostjo zmanjšuje.

Pri otrocih in adolescentih sta za nastanek z obsevanjem induciranih tumorjev zelo občutljivi zlasti ščitnica in dojka. Opažali so tudi večjo incidenco induciranih tumorjev pri ženskah, vzrok za to ni poznan.

Tveganje za nastanek z obsevanjem povzročenih tumorjev ob enakem odmerku je različno za različna tkiva in organe. Po ICRP (International Commission on Radiation Protection) tveganje za nastanek malignih tumorjev izračunamo tako, da določimo povprečni odmerek obsevanega organa, ga pomnožimo z utežnim faktorjem za organ (faktor je določen po opazovanjih na preživelih po eksploziji atomske bombe) in dobimo efektivni odmerek.

Efektivni odmerek = odmerek x utežni faktor za tkivo

Efektivni odmerek nato pomnožimo s faktorjem, ki je odvisen od starosti in časa izpostavljenosti ter temelji na opazovanjih preživelih po atomski bombi.

Epidemiološke študije pri bolnikih, obsevanih zaradi raka, so pokazale, da je incidenca sekundarnih tumorjev manjša, kot kažejo izračuni, ki temeljijo na opazovanjih po atomski bombi. Razlog za to je najverjetneje večji pretok odmerka in večja homogenost odmerka na organ in med organi pri sevanju po eksploziji atomske bombe. Pri terapevtskem obsevanju se namreč uporablja frakcioniranje. To pomeni, da skupni obsevalni odmerek razdelimo v manjše, ki jih apliciramo več dni zapored, kar normalnim celicam in tkivom omogoča, da v 24 urah popravijo več kot 90 % poškodb.

Ker terapevtska uporaba ionizirajoče žarčenje usmeri v natančno določene volumne tkiv, to seveda vodi do različnih bioloških učinkov (1–6). Bistvo uporabe ionizirajočega sevanja v onkologiji je namreč prav v tem, koliko lahko rakasto in okolno zdravo tkivo popravi sevalne poškodbe. Po atomski bombi kljub enakemu odmerku obsevanja prizadeti niso zbolevali enako, kar kaže, da so ljudje na splošno različno sposobni popraviti sevalne poškodbe, pa tudi posamezni organi pri enako obsevanih osebah so različno občutljivi. Genske predispozicije niso povsem neraziskane.

Raziskave pojavljanja sekundarnih tumorjev po obsevanju posameznih organov

Če želimo ugotoviti, kakšen je kancerogeni učinek obsevanja, moramo primerjati bolnike, ki so bili zdravljeni zaradi malignoma samo s kirurgijo ali samo z obsevanjem. Pojavnost primarnega tumorja mora biti pogosta, preživetje mora biti veliko (> 50 %), učinek zdravljenja s kirurgijo in obsevanjem mora biti primerljiv, pričakovano preživetje pa naj bi bilo daljše od 10 let.

Prva večja študija, ki ustreza naštetim merilom in jo je opravil Boice s sodelavci (7), je vključevala 150.000 bolnic z rakom materničnega vratu, ki so bile zdravljene samo z obsevanjem ali samo s kirurgijo. Ugotavljali so povečano

incidenco sekundarnih tumorjev na organih, ki so prejeli velik odmerek sevanja, medtem ko na organih, ki so prejeli majhen odmerek, v primerjavi s kontrolno skupino ni bilo povečane incidence. Novi tumorji so se pojavljali tudi 40 let po zdravljenju. Največ novih malignomov je nastalo na sečnem mehurju in danki, torej na organih, ki so prejeli velik obsevalni odmerek. Med organi, ki so bili obsevani z majhnim odmerkom, pa so največjo incidenco sekundarnih tumorjev opažali na želodcu in kostnem mozgu. Kljub temu so v primerjavi s študijami na preživelih po eksploziji atomske bombe opažali 10-krat manjšo incidenco levkemij pri podobnih odmerkih. Pri terapevtskem obsevanju so nekateri predeli kostnega mozga prejeli velik odmerek, medtem ko je bilo pri sevanju po eksploziji atomske bombe sevanje homogeno razporejeno po celotnem kostnem mozgu.

Možno je sklepati, da radiokancerogeneza ni odvisna samo od obsevanja posameznih celic, temveč tudi od odgovora celotnega tkiva oz. organa na ionizirajoče sevanje (2, 7, 8). Brenner s sodelavci (9) je primerjal incidenco sekundarnih tumorjev pri bolnikih, ki so bili zaradi karcinoma prostate zdravljeni z obsevanjem ali s kirurgijo. Podobno kot v študijah pri bolnicah s karcinomom materničnega vratu so opazili največjo incidenco sekundarnih tumorjev na mehurju in danki. V tej študiji so prišli do zanimive ugotovitve, da je približno polovica novih tumorjev nastala v predelih, ki so prejeli velik odmerek, polovica pa v predelih, ki so prejeli majhen odmerek. Veliki odmerki sevanja na sečni mehur in danko namreč povzročajo kronično okvaro, okvaro žilja, parenhimsko okvaro in kronično vnetje, kar lahko vodi v predkancerozne spremembe (1, 2, 9).

Bolnice, ki so bile pooperativno obsevane zaradi karcinoma dojke, so imele po študiji EBCTEG za kar 20 % večjo incidenco sekundarnih tumorjev kot tiste, ki so bile samo operirane. Najpogosteje so se novi malignomi pojavljali na pljučih, požiralniku, mehkih tkivih in kostem mozgu, redkeje so se pojavljali melanom, kostni sarkom, kolorektalni rak, rak ledvic, maternice in ščitnice. Incidenca sekundarnih tumorjev je bila večja zlasti pri bolnicah, ki so bile z obsevanjem zdravljene pred 40. letom starosti (10).

Sekundarni malignomi pri adolescentih in otrocih

Bolniki z Hodgkinovo boleznijo so večinoma adolescenti oz. mladi odrasli. Bolezen ima velik odstotek ozdravitve, zato je odkrivanje sekundarnih tumorjev posebnega pomena. Tveganje za nastanek malignomov je pri osebah, ki so prebolele Hodgkinovo bolezen, v primerjavi s kontrolno skupino skoraj podvojeno. Solidni tumorji se pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so bili obsevani, sekundarne levkemije pa pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo. Najpogosteje se pojavljata pljučni rak in rak dojke (11).

Za nastanek sekundarnih tumorjev so še posebno dovzetni otroci. Prvih 5 do 8 let po zdravljenju primarnega tumorja se najpogosteje pojavljajo levkemije, po 8 letih pa večinoma solidni tumorji (rak dojke, rak ščitnice in tumorji osrednjega živčevja) (1, 2).

Vpliv odmerka na nastanek sekundarnih tumorjev

Študije, ki temeljijo na populacijah, ne kažejo povezave med odmerkom in tveganjem za nastanek sekundarnih tumorjev (1). Wolden in sodelavci (10) so ugotovili, da so sekundarni tumorji pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi Hodgkinove bolezni, v 90 % nastali znotraj tarčnega

volumna, v 83 % pa so nastali v predelu, ki je prejel več kot 35 Gy. Dietrich in sodelavci (12) ugotavljajo, da je povprečni odmerek na območje sekundarnega tumorja 8 Gy za kožne tumorje, 20 Gy za rak na dojki, 25 Gy za pljučni rak in 40 Gy za sarkome. Suit s sodelavci (4) pa ugotavlja, da je tveganje za nastanek sekundarnih tumorjev pri odraslih zelo majhno pri kumulativnih odmerkih, če so manjši kot 3,5 Gy in 150 mGy na frakcijo.

Terapevtsko obsevanje je manj kancerogeno kot druga sevanja, najverjetneje zaradi frakcioniranja odmerka. Poprava okvarjene DNK (poprava subletalne okvare) je možna zlasti, če med posameznimi frakcijami mine več kot 6 ur. Podobno velja pri obsevanju z majhnim pretokom odmerka, kjer že med obsevanjem pride do poprave DNK, kar vodi do manj mutacij in do manjše možnosti za pojav sekundarnih tumorjev.

Tehnološke izboljšave radioterapije bi morale voditi k manjši incidenci sekundarnih tumorjev. Po najnovejših dognanjih naj bi bilo tveganje za nastanek sekundarnih tumorjev bistveno manjše, če volumen tkiva prejme kumulativni odmerek, ki je pri odraslih manjši od 3,6 Gy oz. 150 mGy na frakcijo. Z boljšo porazdelitvijo odmerkov, ki jo lahko dosežemo s sodobnimi metodami obsevanja (s 3-dimenzionalnim konformnim obsevanjem in obsevanjem s spreminjanjem intenzitete, IMRT), lahko pričakujemo tudi manjšo indukcijo sekundarnih tumorjev. Pri tem pa moramo dodati, da so pri otrocih že pri 100 mGy opažali nastanek novih tumorjev (zlasti karcinom ščitnice in dojke) (1, 2, 11).

Pomanjkljivosti nekaterih doslej objavljenih raziskav

Za objektivno ovrednotenje vloge ionizirajočega žarčenja rakavih bolnikov pri nastanku z obsevanjem povzročene raka je treba v retrospektivne raziskave vključiti številne dejavnike, ki v naštetih analizah niso bili upoštevani.

- 1) Retrospektivna primerjava primarno operiranih in primarno obsevanih bolnikov/-ic je možna le v primerljivih skupinah: po starosti, lokalizaciji tumorja, stadiju in primarni operabilnosti bolezni. Kadar pri isti diagnozi operacija ni metoda izbora (stadij bolezni), bolnikom preživetje omogoča le nekirurško zdravljenje (obsevanje ± sistemsko zdravljenje).
- 2) Število bolnikov/-ic v raziskovanih kohortah mora biti primerljivo, drugače se izkaže, da se (absolutno) več sekundarnega raka pojavlja v večji skupini opazovanih.
- 3) Večina obsežnejših objavljenih raziskav (> 100.000 opazovanih) temelji na podatkih različnih registrov, kjer pojava opazovanega in pričakovanega sekundarnega raka nista nujno primerljiva.
- 4) Dejanske meritve sevalnih odmerkov na oddaljene organe so možne le v prospektivnih raziskavah pri obsevanju otrok in adolescentov.

Kot primer obsežne retrospektivne analize navajamo izsledke Keinemana in sodelavcev, objavljene v reviji *Cancer* leta 1995 (tabela 1). V analizo je bilo vključenih 66.541 bolnic z rakom materničnega vratu. Od tega jih je bilo 75 % zdravljenih s primarnim obsevanjem in 25 % z operacijo. Povprečna opazovalna doba je bila daljša od 10 let. Zaradi trikrat večjega števila obsevanih bolnic je tudi absolutno število pojava sekundarnega raka večje po obsevanju, vendar precej presega pričakovano število. Največ sekundarnih oblik raka je bilo opaženih na organih, ki so vključeni v obsevalni volumen. Preseneča pogostost sekundarnega

raka na organih, kjer je prejeti odmerek komaj presegal odmerek, ki je običajen pri rentgenski preiskavi srca ali pljuč. Najverjetneje gre za preplet številnih dejavnikov. Med bolnicami, pri katerih je odmerek na organ presegal 1 Gy, so raka opazili pri 2 % bolnic z dolgoročnim preživetjem. Tako tveganje je seveda veliko, vendar se mu pri obsevanju pred desetletji zaradi razmeroma zaostale obsevalne tehnologije ni bilo mogoče izogniti. Poleg tega ni jasno, ali so nekatere bolnice hkrati z obsevanjem prejemale tudi sistemsko citostatsko zdravljenje. Ob dvakrat večji pojavnosti levkemij pri obsevanih bolnicah je tak sum utemeljen.

	Odmerek obsevanja (Gy)	Število sekundarnih tumorjev po obsevanju/kirurgiji
danka	30–60	274/33
črevesje	24	296/56
sečni mehur	30–60	265/23
želodec	2	143/19
pljuča	0,3	276/91
dojka	0,3	366/114
levkemija	4,5	82/15

Tabela 1. Sekundarni tumorji po obsevanju zaradi karcinoma materničnega vratu po organih (Kleinerman in sodelavci).

Pomen in namen periodičnih kontrol bolnikov z rakom

Vsako onkološko zdravljenje (kirurško, sistemsko, obsevalno), še posebno v kombinaciji, pri bolniku/-cah pušča številne posledice. Z vestnim pregledovanjem bolnikov med zdravljenjem skušamo preprečevati in zdraviti neposredne (akutne) težave. Retrospektivne raziskave poznih posledic so pri mnogih vrstah raka že pripomogle k strategijam z manj toksičnimi načini zdravljenja, ki ob boljši kakovosti življenja še vedno omogočajo enako preživetje. Posebno pomembne so kontrole pri bolnikih/-cah z dolgim pričakovanim preživetjem (tumorji v otroštvu in pri adolescentih). V ta namen je v sklopu Onkološkega inštituta že zastavljen Center za odkrivanje in sledenje posledic onkološkega zdravljenja, katerega delovanje bo na podlagi dodatnih raziskav omogočilo tudi uvajanje sprememb v dosedanje terapevtske strategije. Zgodnje odkrivanje novih oblik raka pri že zdravljenih bolnikih namreč omogoča bistveno uspešnejše zdravljenje tudi v primeru, ko se pojavi z zdravljenjem povzročeni in/ali nov primarni rak. Bolniki, ki so že preboleli eno obliko raka, imajo namreč – tudi zaradi še ne povsem raziskanih pomanjkljivosti na molekularni ravni – večjo možnost za pojav novih oblik raka, ne glede na to, kako so bili prvič zdravljeni (13).

Sklep

Zdravljenje z radikalnim obsevanjem nedvomno povzroča sekundarne tumorje. Pri odraslih je tveganje za nastanek novih malignomov še vedno majhno v primerjavi z verjetnostjo ponovitve primarne bolezni. Obstajajo najmanj trije mehanizmi, ki vodijo v nastanek malignomov po obsevanju, odvisni pa so od porazdelitve odmerka in starosti obsevanega bolnika. Pri otrocih in mladih se sekundarni tumorji pojavljajo pogosteje in glede na daljše preživetje te populacije je toliko pomembnejše zgodnje odkrivanje. V mnogih primerih je namreč tudi zdravljenje z obsevanjem induciranih malignomov v začetnem stadiju še vedno lahko uspešno.

Viri

1. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91: 4–15.
2. Trott KR. Second cancers after radiotherapy. In van der Kogel, Joiner, editors. *Basic clinical radiobiology*. London: Hodder public. 2009.
3. Trott KR. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91: 1–3.
4. Suit et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with Radiation: A review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res* 2007; 167: 12–42.
5. Preston et al. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004; 162: 377–389.
6. Preston et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007; 168: 1–64.
7. Boice et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 116: 3–55.
8. Kleinerman et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995; 76: 442–52.
9. Brenner et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88: 398–406.
10. Clark et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
11. Wolden et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 536–544.
12. Dietrich PY et al. Second primary cancers in patients continuously disease-free from Hodgkin's disease: a protective role for the spleen? *Blood* 1994; 84: 1209–15.
13. Jazbec J, Ećimović P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(7):574-81.