Sekundární nádory a radioterapie

Secondary tumors and radiotherapy

Šlampa P.[1,2], Šlampa J.[3]

[1] Klinika radiační onkologie MOÚ, Brno
[2] Klinika radiační onkologie LF MU, Brno
[3] Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Kyjov

Souhrn

Východiska: Radioterapie se považuje za potencionální karcinogenní faktor, nicméně pacient s vyléčeným nádorem má min. 14% riziko vzniku dalšího nádoru bez ohledu na předcházející protinádorovou systémovou terapii nebo radioterapii. Na zvýšeném riziku vzniku sekundárních zhoubných nádorů mají svůj podíl protinádorová systémová léčba, radioterapie a samozřejmě i genetické predispozice; to je nepochybné. I nižší věk nemocného má vliv na zvýšení rizika vzniku radiačně indukovaných nádorů. S moderní účinnou protinádorovou léčbou lze předpokládat další prodloužení přežívání nemocných s malignitami, a tedy vyšší výskyt sekundárních nádorů. Empiricky lze konstatovat, že řada publikovaných prací, které popisují vznik sekundárních nádorů po léčbě zářením, nevychází z definice sekundárního nádoru podle Cahanových kritérií (především: sekundární nádor se musí vyskytovat v ozařovaném poli, histologicky se jedná o jiný druh nádoru a minimální doba latence má být delší než 4 roky). ***Cíl:*** V práci je uveden přehled retrospektivních studií na téma sekundárních nádorů, dále přehled častých sekundárních malignit, jejich možná příčina se zaměřením na radioterapii a možnosti snížení rizika radiačně indukovaných malignit za použití moderních technik radioterapie, použití nižších energií a redukce ozařovaných objemů. ***Závěr:*** Riziko radiačně indukovaných nádorů je často v reklamě a na sociálních sítích z komerčních důvodů zbytečně nadhodnoceno.

Klíčová slova

radioterapie – sekundární nádory – radiačně indukované nádory

Summary

Background: Radiotherapy is considered a potential carcinogenic factor; however, a patient with a cured tumor has a min. 14% risk of developing another tumor regardless of previous anticancer systemic therapy or radiotherapy. However, anticancer systemic therapy, radiotherapy, and, of course, genetic predispositions, contribute to the increased risk of developing secondary cancers; that is undoubted. Even the younger age of the patient has an effect on the increased risk of radiation-induced malignancies. With modern effective anticancer treatment, a further prolongation of the survival of patients with malignancies, and thus a higher incidence of secondary tumors, can be expected. Empirically, it can be stated that many published works that describe the formation of secondary tumors after radiation treatment are not based on the definition of a secondary tumor according to the Cahan criteria (especially: the secondary tumor must occur in the irradiated field, histologically it is a different type of tumor and the minimum latency should be longer than 4 years). ***Purpose:*** The article presents an overview of retrospective studies on the topic of secondary tumors, an overview of common secondary malignancies, their possible cause with a focus on radiotherapy and the possibility of reducing the risk of radiation-induced malignancies using modern radiotherapy techniques, lower energies and reduced radiation volumes. ***Conclusion:*** The risk of radiation-induced tumors is often unnecessarily overestimated in advertising and on social networks for commercial reasons.

Key words

radiotherapy – secondary tumors – radiation-induced malignancies

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CR – DRO (MMCI, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: slampa@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2020
Přijato/Accepted: 8. 3. 2020

doi: 10.14735/amko2020SS48

Úvod

Zvýšený výskyt sekundárních nádorů po léčbě primárního nádoru bohužel patří mezi známé nepříznivé činitele ovlivňující další život vyléčených pacientů. Výsledky moderní onkologické léčby prodloužily dobu přežití nemocných. V dřívějších dobách většina nemocných zemřela dříve, než se sekundární malignita mohla projevit. Na zvýšeném riziku vzniku sekundárních, tedy druhotných (nikoliv duplicitních) zhoubných nádorů mají svůj podíl protinádorová systémová léčba, radioterapie a samozřejmě i genetické predispozice (např. v případě familiárního retinoblastomu, tuberózní sklerózy, neurofibromatózy aj.). Duplicitní nádory je označení pro současnou přítomnost dvou nádorů. Obecně se zvýšené riziko u pacientů po úspěšné léčbě primárních nádorů udává 14–17 % [1,2].

Nestor české onkologie prof. Pavel Klener ve své monografii z roku 2002 uvádí, že nejčastěji se z druhotných malignit objevuje myelodysplastický syndrom. Akutní nelymfoblastická leukemie vzniká jako následek cytogenetických abnormalit způsobených předchozí léčbou alkylačními cytostatiky nebo radioterapií. Non-hodgkinské lymfomy jsou popisovány často jako sekundární nádory Hodgkinovy choroby. Solidní nádory druhotně vznikají vzácně [3].

Jedním z nejzávažnějších důsledků radiační expozice je radiačně indukovaná malignita (RIM). Ačkoli patogeneze není dobře definována, možným mechanizmem může být mutace normálních tkání radiačně indukovaným poškozením, zvláště u dětských pacientů [4].

Dále jsou v textu uvedena Cahanova kritéria pro objektivní definici RIM a přehled výsledků několika retrospektivně hodnocených studií na téma sekundárních nádorů po léčbě primárního zhoubného nádoru.

Cahanova kritéria

Cahanova kritéria byla původně vytvořena v roce 1948 k definici sarkomu vyvolaného předchozí radiací. Později, v roce 1998, byla tato kritéria modifikována a slouží k definici RIM. Pro definici sekundární malignity po předchozím ozáření platí:

1) sekundární nádor se musí vyskytovat v původním ozařovaném poli (pozn.: leukemie vznikají v orgánech, které obdržely záření o nízké dávce a považují se také za sekundární nádory);
2) musí existovat dostatečná doba latence mezi ozařováním a vznikem dalšího nádoru, nejlépe > 4 roky;
3) histologicky se jedná o jiný druh nádoru (nutné histologické ověření);
4) tkáň, ve které vznikl údajný indukovaný nádor, musí být před expozicí záření normální (tj. metabolicky a geneticky) [4,5].

Empiricky lze konstatovat, že řada publikovaných prací popisujících vznik sekundárních nádorů po léčbě zářením nesplňuje 1. a 3. kritérium. A navíc ve svých metodikách hodnocení nepoužívají definici sekundárních nádorů po ozáření podle Cahanových kritérií.

Tab. 1. Relativní riziko radiačně indukovaných nádorů [4].

Primárně ozařovaný nádor	Sekundární nádor	Relativní riziko
prs	nádor jícnu	2,19 (≥ 15 let po RT)
	nádor plic	1,62 (10–14 let po RT)
	myeloidní leukemie	2,99 (5 let po RT)
	nádor prsu	1,34 (5–10 let po RT)
		1,26 (15 let po RT)
prostata	nádor rekta	1,26 (po zevní RT)
		1,08 (po BRT)
		1,21 (po BRT + TRT)
	močový měchýř	1,5
cervix	močový měchýř	4,5
	rektum	1,8
	vagina	2,7
	non-hodgkinský lymfom	2,5

BRT – brachyradioterapie, RT – radioterapie, TRT – zevní radioterapie

Vliv ionizujícího záření na vznik RIM

RIM jsou častější u záření s vysokou hodnotou lineárního přenosu energie, např. alfa částice a neutrony, než u záření s nízkou hodnotou lineárního přenosu energie (rentgenové a fotonové záření), zejména při nízkých dávkách.

Sekundární nádory jsou častější po ortovoltážní terapii rentgenovým zářením než po megavoltážní radioterapii (radiokobalt, urychlovače), nejspíše vlivem nízkých dávek záření absorbovaných mimo cílový ozařovaný objem.

Stereotaktická radioterapie snižuje riziko vzniku sekundárních nádorů po ozáření. Technika IMRT je spojena s vyšší integrální dávkou, která má tendenci zvyšovat riziko sekundárních malignit. IMRT pravděpodobně zdvojnásobí výskyt RIM (z přibližně 1 % na 1,75 %) ve srovnání s konvenční radioterapií.

Také věk nemocného má vliv na zvýšení rizika vzniku radiačně indukovaných nádorů; vyšší míra rizika je u dětí ve srovnání s dospělými. Uvádí se, že příčinou tohoto jevu mohou být genotoxická poškození kmenových buněk a delší přežití u dětských malignit.

Molekulární procesy, které se podílejí na vývoji RIM, však nejsou dobře známy [4].

Přehled studií

Singh et al v roce 2017 publikovali rozsáhlou metaanalýzu sekundárních malignit na podkladě do té doby relevantních známých retrospektivních studií [4]. Metaanalýzu se snažili provést i s ohledem na Cahanova kritéria, ale ne všechny analyzované studie byly

autory vytvořeny podle těchto kritérií. V metaanalýze se zamýšlejí i nad možnými příčinami vzniku RIM (uvedeno v textu výše). Na základě výsledků metaanalýzy jsou v tabulce uvedena relativní rizika RIM po ozařování uvedených primárních nádorů; pohybují se v rozmezí 1,21–4,5 % (tab. 1).

V rozsáhlé monografii Koontz BF et al z roku 2018 je problematice RIM věnována celá kapitola [6]. Na základě údajů z devíti nádorových registrů programu SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a rozboru souboru > 2 mil. nemocných se odhad rizika sekundárních nádorů u vyléčených pacientů kombinovanou protinádorovou léčbou předpokládá v míře 14 %. Dále je v monografii uveden zajímavý statistický údaj, neboť sekundární nádory jsou v registru 6. nejčastější skupinou malignit. Autoři se v přehledové práci zabývají nejčastějšími malignitami. Součástí textu je i informace o probíhající studii Harvardské univerzity srovnávající riziko RIM po fotonové a protonové terapii; předběžné výsledky: medián sledování 6,7 roku; riziko 6,9 případu / 1 000 pacientů (proton); 10,3 případu / 1 000 pacientů (foton) [6].

V případě karcinomu prsu > 90 % nemocných žije ≥ 5 let. Obecně se udává riziko vzniku sekundárních nádorů po léčbě zhoubného nádoru prsu 18 %. Riziko RIM u pacientek s *BRCA* mutacemi není jasné, data studií jsou navzájem odporující. Metaanalýzou 182 000 pacientek léčených v letech 1973–2000 bylo v roce 2010 zjištěno relativní riziko vzniku sekundárních nádorů v míře 1,45, a to zvláště v oblastech, kde byla aplikována dávka záření 14 Gy a vyšší (ipsilaterální nádory, nádory jícnu a plic, angiosarkomy). Jedna z hodnocených studií [7] uvádí na souboru 2 000 pacientek relativní riziko ipsilaterálního karcinomu prsu 2,5 [6,7].

Podle údajů z registru SEER je míra relativního rizika u pacientek s gynekologickými malignitami léčených radioterapií 1,07–1,26 (leukemie 1,72; myelom 1,08; ve studiích PORTEC 1,2 je uvedeno relativní riziko 2,98). Kumulativní incidence sekundárních nádorů po léčbě gynekologických malignit se pohybuje v 9–17 % [6].

Pacienti s testikulárními nádory mají po úspěšné léčbě velice dobrou prognózu a dlouhé přežití (10 let přežívá asi 95 % nemocných). Proto kumulativní incidence sekundárních nádorů je poměrně vysoká, udává se 35 % u nemocných léčených před 35. rokem věku. U pacientů starších 40 let je tato incidence 23 % [6].

U hematologických malignit jsou k dispozici největší data u pacientů léčených pro Hodgkinův lymfom [6]. Incidence sekundárních malignit po léčbě Hodgkinova lymfomu u pacientů starších 30 let se udává 20 %. Nejčastěji uváděné sekundární malignity:

- karcinom prsu 6,1 %;
- podbrániční nádory (gastrointestinální trakt, gynekologické, urologické) 3,7 %;
- nadbrániční nádory (plíce, jícen, prs) 6,0 %;
- sarkomy měkkých tkání a kostí 11,7 %;
- nádory štítné žlázy 3,1 %.

Riziko vzniku sekundárních nádorů po léčbě karcinomu prostaty radioterapií vychází z vyhodnocovaného souboru 51 500 pacientů z registru programu SEER z let 1973–1993 a je 6 %. Autoři ve své analýze srovnali dva soubory pacientů léčených chirurgicky a radioterapií. Ve skupině 70 539 pacientů chirurgicky léčených byla hlášena sekundární malignita u 5 055 pacientů, tj. 7,2 %, a v souboru 51 584 ozařovaných mužů se malignita objevila u 3 549 sledovaných, tj. 6,9 %. Radioterapie pro karcinom prostaty byla spojena s malým, ale statisticky významným zvýšením rizika solidních nádorů. U pacientů, kteří přežili ≥ 5 let, zvýšené relativní riziko dosáhlo 15 % a po ≥ 10 letech 34 %. Nicméně relativní riziko pro obě skupiny bylo srovnatelné. Nejvýznamnějšími přispěvateli ke zvýšenému riziku v ozařované skupině byly karcinomy močového měchýře, konečníku a plic a sarkomy v léčebném poli. Nebylo zaznamenáno žádné významné zvýšení míry leukemie [8].

K snížení rizika vzniku sekundárních nádorů po radioterapii prostaty se doporučuje v případě fotonové radioterapie použití nižších energií záření do 10 MV, což obecně platí pro léčbu zářením i jiných anatomických lokalizací [4].

Léčba dětských malignit se v posledních dekádách výrazně zkvalitnila, což má za následek zlepšení celkového přežití. Radioterapie je spojena s rizikem RIM a toto riziko je větší u dětí se zárodečnými mutacemi (TP53, RB1); navíc tyto děti mají vyšší radiosenzitivitu. Nové techniky radioterapie snižují riziko RIM (menší ozařovací objemy, nižší energie, nižší celkové dávky, moderní fotonová technika – objemově modulovaná radioterapie kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT), využití protonů).

Bowers et al provedli v roce 2013 metaanalýzu na 150 000 ozářených dětech a zjistili zvýšenou incidenci sekundárních malignit centrální nervové soustavy v 8,1–52,3 % (až 19 % incidence vysoce rizikových gliomů) [9].

Friedman et al provedli v roce 2010 rozsáhlou analýzu na > 14 000 nemocných dětech s nádory a zjistili následující míry relativního rizika:

- meningeom 87,8 (pacienti ozařovaní primárně pro nádor mozku);
- osteosarkom 30;
- nádory kostí 19;
- nádory štítné žlázy 10,9 (lineární zvyšování rizika při aplikaci dávky nad 20 Gy);
- nádory hlavy a krku 10,8;
- nádory prsu 9,8;
- akutní myeloidní leukemie 9,3 [10].

Význam snížení rizika vzniku sekundárních malignit pomocí speciálních technik radioterapie potvrzují výsledky studie na souboru 14 168 pacientů léčených radiochirurgicky gamanožem pro schwannomy, meningeomy, arteriovenózní malformace, neuralgie trigeminu, adenomy šišinky, hemangioblastomy v letech 1987–2011 (z Prahy zařazeno 2 655 pacientů – nejvíce), min. medián sledování 5 let. Kumulativní incidence sekundárních nádorů činila 0,00045 %. Odhadované riziko intrakraniální sekundární malignity nebo maligní transformace benigního nádoru u pacientů léčených radiochirurgií zůstává tedy dlouhodobě nízké. Incidence RIM po radiochirurgických výkonech v oblasti mozku není zvýšená [11].

Také v ČR existují validní údaje o sekundárních nádorech u pacientů léčených pro primární malignitu.

Tab. 2. Incidence nově diagnostikovaných (sekundárních) malignit u pacientů už dříve léčených pro primární nádor podle dekád (dle [13], upraveno).

Diagnóza	1986–1995	1996–2005	2006–2015
ZN plic	370 př. / 6,3 %	670 př. / 10,9 %	1 120 př. / 17,2 %
ZN kolorekta	445 př. / 7,7 %	954 př. / 12,5 %	1 470 př. / 18,3 %
ZN prsu	287 př. / 7,4 %	579 př. / 11 %	1 021 př. / 15,2 %
ZN prostaty	155 př. / 8,6 %	464 př. / 9,5 %	937 př. / 14,7 %
ZN ledvin	138 př. / 8,5 %	332 př. / 13,3 %	593 př. / 19,9 %

ZN – zhoubný nádor, př. – případ

Petráková et al v roce 2018 vyhodnotili soubor 871 pacientů se sekundární malignitou po léčbě pro Hodgkinův lymfom. Léčba nemocných proběhla v letech 1953–1996, zpravidla kombinací chemo- a radioterapie (24 %), ozařováno bylo celkem 64 % nemocných (samotná radioterapie ve 40 %). Kumulativní riziko sekundárních nádorů činilo po 5 letech sledování 2 % (nejvíce hematologické malignity), po 15 letech 7,3 % (nejvíce nádory štítné žlázy a prsu) a po 25 letech 13,7 %. Celkem v 92 případech (10,5 %) byl předpoklad vzniku sekundárního nádoru po radioterapii. V analyzovaném souboru pacientů se objevilo 17,5 % nádorů plic, 15,6 % nádorů prsu, 15 % kožních nádorů, 12 % nádorů kolorekta, 10 % non-hodgkinských lymfomů, 5 % nádorů štítné žlázy, 4,5 % leukemií a 2,6 % cervikálních nádorů [12].

Statistická data z Národního onkologického registru také slouží k informaci, jaká je incidence sekundárních malignit. Data jsou však zatížena určitou nepřesností vyplývající z povinnosti lékařů hlásit maligní nádory. Nicméně nám ukazují postupné navyšování sekundárních malignit (tab. 2) [13].

Závěr

Radiační terapie, která je jednou z hlavních léčebných modalit zhoubných nádorů, může vyvolat sekundární zhoubný nádor, a proto ji lze skutečně považovat za „dvousečný meč". RIM jsou pozdním vedlejším účinkem radioterapie, jehož přesná patogeneze není dobře známa. Radioterapie může vyvolat celou řadu histologických typů malignity, kterou nelze odlišit od přirozeně se vyskytujícího nádoru. V budoucnosti může mít molekulární biologie forenzní roli v jejich diagnostice [4].

Radioterapie se považuje za potenciální karcinogenní faktor, nicméně pacient s vyléčeným nádorem má min. 14% riziko vzniku dalšího nádoru bez ohledu na předcházející terapii. Nové techniky radioterapie snižují riziko RIM. Lze předpokládat další prodloužení přežívání nemocných s malignitami, tedy vyšší výskyt sekundárních nádorů. K možným faktorům snižujícím toto riziko po léčbě zářením patří:

- redukce ozařovaných objemů u hematologických malignit (v jejich léčbě také omezit aplikaci alkylačních cytostatik) a u nádorů prsu (neozařovat vnitřní mammární uzliny, omezení radioterapie nadklíčkových oblastí); cílená radioterapie;
- použití nižších energií fotonové terapie;
- u dětí snížení celkové dávky záření a v indikovaných případech využít protonové radioterapie;
- omezení aplikace ortovoltážní terapie (nenádorová radioterapie) [6];
- kontrola polohy pacienta na ozařovacím stole bez použití rentgenového vyšetření, toto lze v mnoha případech nahradit systémem SIGRT (surface image guided radiation therapy), což je systém umožňující sledování povrchu těla pacienta jak před zahájením ozáření, tak v jeho průběhu. Systém pracuje ve viditelné části elektromagnetického spektra a je to jedna z modalit radioterapie řízené obrazem bez využití ionizujícího záření.

Riziko RIM je často v reklamě a na sociálních sítích z komerčních důvodů zbytečně nadhodnoceno.

Literatura

1. Vokurka M, Hugo J (eds.). Velký lékařský slovník. 7. vyd. Praha: Maxdorf 2007: 221, 862.
2. Petráčková V, Kraus J (eds.). Akademický slovník cizích slov. Praha: Academia 1998: 181, 682.
3. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 275–276.
4. Singh GK, Yaday V, Singh P et al. Radiation-induced malignancies: a review of literature. World J Oncol 2017; 8(1): 1–6. doi: 10.14740/wjon996w.
5. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. Cancer 1998; 82(1): 8–34. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980101)82:1<8::aid-cncr3>3.0.co.
6. Kamran SC, Viswanathan AN. Risk and prevention of radiation-induced cancers. In: Koontz BF (ed.). Radiation therapy treatment effects. New York: Springer Publishing Company 2018: 277–295.
7. Stovall M, Smith SA, Langholz BM et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk second primary breast cancer in the WECARE study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(4): 1021–1030. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.040.
8. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy comparated with surgery. Cancer 2000; 88(2): 398–406. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<398::aid-cncr22>3.0.co;2-v.
9. Bowers DC, Nathan PC, Constine L et al. Subsequent neoplams of the CNS among survivors of childhood cancer: a systemic review. Lancet Oncol 2013; 14(8): 321–328. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70107-4.
10. Friedman DL, Whitton J, Leisering W et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the childhood cancer survivors study. J Natl Cancer Inst 2010; 102(14): 1083–1095. doi: 10.1093/jnci/djq238.
11. Wolf A, Naylor K, Tam M et al. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Oncol 2019; 20(1): 159–164. 10.1016/S1470-2045(18)30659-4.
12. Petrakova K, Vyskocil J, Grell P et al. Second cancers in Hodgkin's lymphoma long-term survivals: a 60-year single institutional experience with real-life cohort of 871 patients. Int J Clin Pract 2018; e13235. doi.org/10.1111/ijcp.13235.
13. Dušek L. Nové výstupy Národního zdravotnického informačního systému (NZIS). [online]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr.