Die Herzmortalität nach Strahlentherapie, Chemotherapie und endokriner Therapie des Mammakarzinoms

Marciana-Nona Duma¹

Online publiziert: 19. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Vergleiche der Dosisverteilungen bei der Radiotherapie (RT) von links- und rechtsseitigen Mammakarzinomen können die Effekte einer höheren im Vergleich zu einer niedrigeren kardialen Dosis aufzeigen.

Patienten und Methodik Die kardiale Letalität wurde anhand individueller Patientendaten von 1.934.248 Frauen mit Brustkrebs in 22 Ländern analysiert. Das mediane Jahr der Erstdiagnose (ED) war 1996 und der Interquartilsbereich war 1987–2002. Insgesamt wurden 1.018.505 Frauen bestrahlt, 223.077 chemotherapeutisch behandelt und 317.619 erhielten eine endokrine Therapie. 55.264 Patientinnen starben an einer Herzerkrankung. Die Analysen wurden stratifiziert nach Zeit seit der ED, Alter bei der ED, Kalenderjahr der ED und Nationalität.

Ergebnisse Bei allen drei Behandlungsmodalitäten zeigten sich Effekte bei der Patientenauswahl. Bei Patienten, die vor 1990 bestrahlt wurden, war die kardiale Letalität nach RT eines linksseitigen Mammakarzinoms höher als nach RT eines rechtsseitigen (RR 1,13, 95 %-Konfidenzintervall 1,09–1,17). Bei jüngeren Frauen war die Links-zu-rechts-Letalität bei der kardial verursachten Sterblichkeit höher (1,46, 1,19, 1,20, 1,09 und 1,08 nach ED im Alter von <40, 40–49, 50–59, 60–69 und 70+ Jahren, 2p-Trend=0,003). Die RR links versus rechts stieg mit der Zeit seit der ED an (1,03, 1,11, 1,19 und 1,21 während 0–4, 5–14, 15–24 und 25+ Jahren, 2p-Trend=0,002). Während bei Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, die RR links versus rechts

1,42 betrug (95 %-Konfidenzintervall 1,13–1,77), war die RR bei Frauen ohne Chemotherapie 1,10 (1,05–1,16; 2p-Differenz=0,03).

Schlussfolgerungen der Autoren Der relative Anstieg der kardialen Letalität durch kardiale Strahlenexposition ist bei jüngeren Frauen größer bis ins dritte Jahrzehnt nach der Exposition hinein und ist größer, wenn zusätzlich eine Chemotherapie verabreicht wurde.

Kommentar

Die postoperative Radiotherapie (RT) nach brusterhaltender Operation senkt das lokale Rezidivrisiko und verbessert das Gesamtüberleben [1].

Ein Risikoorgan, bei dem sich immer wieder die Frage der Spättoxizität der System- und der Radiotherapie stellt, ist das Herz. 2000 hat die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) eine Metaanalyse zu den Spätfolgen der Strahlentherapie bei Mammakarzinompatientinnen publiziert. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeitsrate (RR=1,27) durch ischämische Herzerkrankungen bei Frauen, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die nur operiert worden waren [2]. Das scheint sich in der 2011 veröffentlichten Aktualisierung der EBCTCG-Daten (10-Jahres-Rezidiv und 15-Jahres-Sterblichkeit an Brustkrebs) nicht mehr zu bestätigen [1]. Allerdings wurde in der 2011 publizierten Analyse die Sterberate an nicht durch das Mammakarzinom bedingten Ursachen nur nebensächlich erwähnt. Verglichen wurden Patientinnen die sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten, mit Patientinnen, die nur eine Operation erhielten (RR=1,09; 95 %-KI 0,97–1,22; $p=0,14$). Die nicht durch das Mammakarzinom bedingte Letalität fasste jedoch mehrere Ursachen zusammen: Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzerkrankungen, Schlaganfall, Lungenembolie), Zweitumoren (Lungenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Leukämien, Weichteilsarkome) oder andere Ursachen (z.B. Erkrankungen der Atemwege). Somit ist eine eindeutige Zuord-

Originalpublikation Henson KE, McGale P, Darby SC et al (2020) Cardiac mortality after radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy for breast cancer: Cohort study of 2 million women from 57 cancer registries in 22 countries. *Int J Cancer*. Feb 5. [Epub ahead of print]

✉ PD Dr. med. Marciana-Nona Duma
Marciana-Nona.Duma@med.uni-jena.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität,
Bachstr. 18, 07745 Jena, Deutschland

nung der Letalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der 2011-Metaanalyse schwierig. In retrospektiven Studien (z. B. in der SEER-Datenbankanalyse mit 300.000 Frauen) wurde des Weiteren auch beobachtet, dass Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom, die sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten, eine höhere herzbedingte Sterblichkeit aufwiesen als Patientinnen mit einem rechtsseitigen Mammakarzinom [3, 4].

Wenn damit bei der Diskussion der zuvor genannten Studien alles klar zu sein scheint, müssen wir dennoch folgende zwei Faktoren genauer fokussieren:

1. Das Herz wurde bis etwa 1990 als weitgehend strahlenunempfindliches Organ [4] angesehen und somit bei der Bestrahlungsplanung kaum berücksichtigt.
2. Die meisten Patientinnen wurden in den 1990er- und frühen 2000er-Jahren mit einer 2-D-Strahlentherapie behandelt [5].

Seitdem sind sich die Onkologen zunehmend der kardialen Risiken einer Therapie bewusst geworden, sodass den Frauen, die bereits an einer Herzerkrankung litten, möglicherweise weniger häufig eine Strahlentherapie zugemutet und empfohlen wurde.

Die aktuelle, hier kommentierte Studie weist diesen Trend auch eindeutig nach. Bei Frauen, deren Brustkrebs vor 1990 diagnostiziert wurde, war der Anteil der Bestrahlungen bei links- und rechtsseitigem Tumorsitz für alle Altersgruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gleich. Im Gegensatz dazu erhielten ab 1990 statistisch signifikant weniger Frauen mit linksseitigem Mammakarzinom eine Strahlentherapie. Der Unterschied war hauptsächlich bei Frauen im Alter von 60+ Jahren auffallend. Das könnte darauf hindeuten, dass entweder Patientinnen mit 60+ häufiger Begleiterkrankungen hatten, die ein Hochrisiko für Komplikationen am Herzen darstellten, oder sie öfter als eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko betrachtet wurden. Diese Vermutung bestätigt sich, wenn man bestrahlte mit nichtbestrahlten Frauen vergleicht: In der Brusterhaltgruppe (bestrahlt versus nichtbestrahlt) wurde ein relatives Risiko für die kardiale Letalität von 0,70 nachgewiesen. Das bedeutet nicht, dass die RT etwa vor kardialen Ereignissen schützt, sondern dass die Patientinnen, die nicht bestrahlt wurden, signifikant mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten aufwiesen. Anders sieht es in der Mastektomiegruppe aus. Hier geht die RT mit einem erhöhten Risiko einher (RR 1,24). In dieser Gruppe ist davon auszugehen, dass die TNM-Stadien höher waren, die notwendige Therapie deshalb aggressiver und kaum/oder nur bei wenigen Patientinnen auf die RT verzichtet wurde.

Eine weitere Frage bleibt offen, ob nämlich das Herz der jungen Patientin oder das der älteren durch eine Strahlentherapie „gefährdeter“ ist. Da in der hier kommentierten Studie die beste Vergleichsgruppe diejenige ist, die vor

1990 behandelt wurde (mit einer gleichmäßigen Verteilung zwischen links und rechts, also zwischen höherer vs. niedrigerer Herzdosis), sollte man sich das kardiale Risiko in dieser Gruppe gezielt ansehen: Bei Frauen, die vor 1990 bestrahlt wurden, stieg das kardiale Risiko durch eine höhere Herzdosis vs. eine niedrigere um etwa 50 % bei Frauen, die im Alter von <40 Jahren bestrahlt wurden, um 20 % bei Frauen im Alter von 40 bis 59 Jahren und um 10 % bei Frauen, die im Alter von 60+ Jahren bestrahlt wurden. Nach 1990 konnte dieser Trend nur noch bei jüngeren Patientinnen beobachtet werden, was möglicherweise auf die Verteilung innerhalb der Gruppe, vor allem aber wohl auf die Verbesserung der RT-Techniken zurückzuführen ist.

Sechs frühere Studien hatten auch die kardialen Risiken durch Strahlentherapie bei Brustkrebs in Abhängigkeit vom Alter untersucht. Keine davon konnte eine Signifikanz bei jungen Patientinnen erreichen, bedingt durch die niedrige Anzahl an Ereignissen. In pädiatrischen Studien wurde geschätzt, dass die Bestrahlung das Risiko für Herztod um ca. 60 % pro Gy erhöht [6]. In Studien mit Erwachsenen (die Mehrheit der Patienten im Alter von 40 bis 59 Jahren) betrug der Anstieg des Herzerkrankungsrisikos ca. 4–7 % pro Gy [7]. Eine Extrapolation der Ergebnisse der aktuellen Studie legt nahe, dass die veröffentlichten Dosis-Wirkungs-Beziehungen von ca. 4–7 % pro Gy bei Erwachsenen (im Alter von 40 bis 59 Jahren) wahrscheinlich zutreffend sind. Jedoch ist wahrscheinlich das Risiko pro Gy für Frauen, die im Alter von 60+ Jahren bestrahlt werden, etwa um den Faktor zwei kleiner und das Risiko pro Gy für Frauen unter 40 Jahren etwa 2,5-mal größer.

Schließlich zeigt die aktuelle Studie, dass die kardialen Risiken einer Strahlentherapie bei Frauen, die auch eine Chemotherapie erhalten, größer sind und dass die Systemtherapie möglicherweise die strahlenbedingten Schäden potenzieren kann. Die Gabe von Trastuzumab z. B. ist mit dem Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und chronischer Herzinsuffizienz assoziiert [8]. Bekannt sind auch die Myokardschäden durch Anthrazykline, die bis zur symptomatischen Herzinsuffizienz fortschreiten können. Die Kardiotoxizität der Anthrazykline ist dosisabhängig, über die Jahre progressiv und irreversibel [9].

Fazit

Das Risiko einer Strahlentherapie für kardiale Toxizitäten ist heute gering, bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie sogar günstig für die Radioonkologie: RR 0,70; nach Mastektomie minimal erhöht: RR 1,24.

Die Ergebnisse der hier diskutierten Studienauswertung sind aber aus drei anderen Gesichtspunkten interessant:

1. Sie zeigen einen Langzeiteffekt von >25–30 Jahren auf.
2. Sie zeigen eine klare Verstärkung der radiogenen Nebenwirkungen durch die Systemtherapie auf.
3. Sie bestätigen zum ersten Mal das altersabhängige Risiko für die kardiale Toxizität der Strahlentherapie und relativieren das Risiko für die 60+ Patientinnen.

Dadurch rücken die aktuellen Studienergebnisse vor allem die junge Patientin – mit (neo-)adjuvanter anthrazyklinhaltiger Systemtherapie und Strahlentherapie der regionalen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna – in den Blickpunkt.

Marciana-Nona Duma, Jena

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M.-N. Duma gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften

ten erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Darby S et al (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378(9804):1707–1716
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355(9217):1757–1770
3. Darby SC et al (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6(8):557–565
4. Rutqvist LE, Johansson H (1990) Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 61(6):866–868
5. Struikmans H et al (2005) Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. *Radiother Oncol* 76(3):293–299
6. Tukenova M et al (2010) Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 28(8):1308–1315
7. Darby SC et al (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368(11):987–998
8. Barish R, Gates E, Barac A (2019) Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *Cardiol Clin* 37(4):407–418
9. Hershman DL, Shao T (2009) Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment. *Oncology* 23(3):227–234