

Versicherbarkeit von Antragstellern nach Langzeit-Remissionen von onkologischen Krankheiten

Dr. med. Andreas Armuss

Senior medical consultant

Center of Competence Medical Underwriting
and Claims Consulting

Munich RE, Munich

Zusammenfassung

Die Risikoprüfung von Langzeitüberlebenden nach Krebserkrankungen stellt in der Versicherungsmedizin eine mehrfache Herausforderung dar. Zum einen sieht sich eine grosse Anzahl von Langzeitüberlebenden als «geheilt» an, da auch betreuende Ärzte das Rezidivrisiko zu Recht für sehr gering halten. Zum anderen wurden eine Reihe von Untersuchungen in den letzten Jahren zu Langzeitverläufen – mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 50 Jahren – nach Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen veröffentlicht. Diese Studien konnten belegen, dass das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko auch im Langzeitverlauf nach einer Krebserkrankung signifikant erhöht sein kann. Dies ist meist auf Folgen der Therapie zurückzuführen, da für manche Krebsarten auch in Frühstadien extensive Chemo- und Strahlentherapieverfahren angewandt werden. Sowohl nach Kinderkrebserkrankungen als auch nach Krebserkrankungen im

Erwachsenenalter kann das Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken, erhöht sein. Aber auch andere Ursachen, wie zum Beispiel kardiale Folgeerkrankungen, spielen bei der erhöhten Mortalität/Morbidität eine Rolle.

Résumé

L'évaluation du risque pour les personnes avec une longue durée de vie après un cancer constitue à plus d'un titre un défi pour la médecine des assurances. D'une part, un grand nombre de ces personnes se tiennent pour «guéries», vu que le médecin traitant estime avec raison que le risque de récurrence est très faible. Mais d'autre part, une série de recherches effectuées ces dernières années sur les évolutions à long terme (temps d'observation pouvant aller jusqu'à 50 ans) après diagnostic et thérapie de cancers a été maintenant publiée et ces études ont pu montrer que le risque de mortalité et de morbidité peut être accru de manière significative lors d'évolutions à long terme après un cancer. Cela est dû principalement aux suites de la thérapie, car le traitement de certains types de cancer fait appel à une chimiothérapie et à une radiothérapie intensives, même à un stade précoce.

Le risque d'être atteint par un second cancer peut être plus élevé après un cancer apparu aussi bien chez des enfants que chez des adultes. Mais d'autres causes comme par exemple des affections cardiaques consécutives peuvent jouer un rôle dans le risque accru de mortalité et de morbidité.

Einleitung

In der Risikoprüfung für Lebensversicherungsprodukte müssen sich Versicherungsmediziner und Risikoprüfer immer häufiger mit der Einschätzung von Langzeitüberlebenden nach einer Krebserkrankung befassen. In den letzten beiden Jahrzehnten ist es zu einer stetigen Verbesserung der 5- und 10-Jahres-Überlebensraten vieler Krebsarten gekommen. Jenseits dieser 5-/10-Jahresgrenze stellt sich häufig die Frage nach der Prognose für solche Antragsteller. Können sie zu normalen Versicherungsbedingungen angenommen werden? Oder ist auch nach Erreichen des 5- oder 10-Jahres-Überlebens nach Diagnose und Therapie das Risiko für ein Rezidiv oder eine Entwicklung anderer Komplikationen erhöht?

Antragsteller in der privaten Lebensversicherung kommen zu einem grossen

Teil aus der Altersgruppe der 20–60-Jährigen. Demnach muss man bei der Frage nach der Langzeitprognose bei jungen Antragstellern (20–30 Jahre) auch Kinderkrebskrankungen in die Beurteilung mit einbeziehen. Bei älteren Antragstellern kommen neben der Möglichkeit von Langzeitfolgen von Tumoren der Kindheit insbesondere Krebsarten zum Tragen, die bereits in jüngeren Jahren vorkommen und einen relativ raschen Anstieg der Inzidenz je Alter zeigen. Dies sind insbesondere der Brustkrebs, das maligne Melanom, bösartige Hodentumore sowie der M. Hodgkin. Sowohl Letzterer als auch der Hodenkrebs zeigen höhere Inzidenzraten bereits in der Altersgruppe der 15–30-Jährigen.

Langzeitfolgen von Kinderkrebskrankungen

Die häufigsten Kinderkrebskrankungen sind Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome sowie Hirntumore (insbesondere das Neuroblastom und Astrozytom) und das Nephroblastom. Die genannten Krebserkrankungen werden neben der chirurgischen Interventionsmöglichkeit bei Hirn- und Nierentumoren vor allem mit Strahlen- und / oder Chemotherapie behandelt. Ob sich hieraus Langzeit-

folgen auch mehr als 10 Jahre nach Ende der Therapie ergeben, wurde in den letzten Jahren in grösseren Studien untersucht. So werteten Reulen et al. anhand des britischen Krebsregisters die Mortalitätsdaten von fast 18 000 Patienten aus, die vor ihrem 15. Lebensjahr eine Krebserkrankung überlebt hatten (1). Mit einer standardisierten Mortalitätsrate von 3,1 (CI 2,5–3,9) war die Übersterblichkeit auch nach mehr als 45 Jahren Beobachtungszeitraum immer noch etwa zweifach erhöht. Eine Analyse der Ursache ergab eine erhöhte Sterberate, insbesondere durch Zweittumore und kardiale Komplikationen.

Gemessen am Anteil der zusätzlichen Sterbefälle kam es für Zweittumore zu einem stetigen Anstieg über den Beobachtungszeitraum. Nach mehr als 45 Jahren machten diese mehr als 50 % der zusätzlichen Sterbefälle aus.

Zweittumore werden grundsätzlich nach der folgenden Klassifikation eingeteilt:

- Chemotherapie-assoziierte myelodysplastische Syndrome und akute Leukämien sowie
- bestrahlungsassoziierte solide Tumore

Erstere treten insbesondere nach Therapien mit alkylierenden Substanzen (Cyclophosphamid, Busulfan, Chlorambucil etc.) und Topoisomerase-II-Inhibitoren häufig innerhalb der ersten 10 Jahre nach Therapieende auf, aber auch im Langzeitverlauf bleibt das Risiko relativ gesehen deutlich erhöht. So fanden Nottage et al. (4) auch nach 15 Jahren noch eine Erhöhung der standardisierten Inzidenzrate von 3,5 (CI 1,9–6,0) für Leukämien.

Die Entwicklung solider Zweittumore zeigt einen eindeutigen Zusammenhang zu einer vorangegangenen Strahlentherapie. Häufig treten diese Tumore mit einer Latenz von mehr als 10 Jahren auf (5). Dabei ist meist ein Zusammenhang der Lokalisation mit dem Ort der Bestrahlung festzustellen. So tritt zum Beispiel nach der Therapie eines Morbus Hodgkin aufgrund der Hochdosisbestrahlung des Brustkorbes der Brustkrebs deutlich gehäuft auf (6), nach Bestrahlung von Gehirnneoplasien an gleicher Stelle andere Entitäten von Gehirntumoren (7) und die im Bestrahlungsareal befindliche Haut zeigt deutlich häufiger das Auftreten nicht-melanomatöser Hauttumore (8) wie z. B. dem Basalzellkarzinom.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen machten in der Studie von Reulen et al. nach 45 Jahren etwa 26 % der zusätzlichen Sterbefälle aus. Die Hälfte davon entfiel auf kardiale Ursachen. Diese Beobachtung einer erhöhten kardialen Sterblichkeit ist auch in weiteren Studien an grossen Kohorten bestätigt worden (2, 3). In einer retrospektiven Untersuchung von fast 14 500 Überlebenden mit Kinderkrebskrankungen aus den USA wurde ein 5–6-fach erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf von 30 Jahren des Lebens an einer Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt, einem Herzklappenfehler oder einer Perikarditis zu erkranken, bestätigt. Für die Strahlentherapie konnte dabei eine eindeutige Dosis-Nebenwirkungsbeziehung herausgearbeitet werden: je höher die Strahlung, desto grösser das Risiko, an einer der genannten Komplikationen zu erkranken. Für Dosen höher als 15 Gray kam es zu einer 2–6-fachen Erhöhung des Risikos. Eine Anthrazyklin-Chemotherapie mit einer Dosis von mehr als 250 mg/m^2 liess das Risiko für eine Herzinsuffizienz, eine Herzklappenerkrankung oder eine Perikarditis etwa 2–5-fach steigen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass für Überlebende von Tumorerkrankungen in der Kindheit eine weit ins Erwachsenenalter bestehende Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet werden kann. Die Übersterblichkeit wird insbesondere durch das Auftreten von Zweitumoren und kardialen Komplikationen bestimmt.

Aufgrund der fortschreitenden Verbesserung der Bestrahlungstechniken und dosisangepasster Chemotherapie regime wird es in den nächsten Jahren vermutlich zu einem Rückgang dieser Übersterblichkeiten kommen. Für Antragsteller zum heutigen Zeitpunkt sind die genannten Ergebnisse aber als repräsentativ anzusehen, da die Einschlusszeiträume in die Studien (ca. 1970–2000) in das Kindesalter unserer heutigen Antragsteller fallen.

Langzeitfolgen von Krebskrankungen im Erwachsenenalter

Verglichen mit den Aspekten bei Überlebenden von Kinderkrebskrankungen, gibt es bei Langzeitüberlebenden von Krebsen im Erwachsenenalter Unterschiede: Bei Langzeitüberlebenden von Krebskrankungen im Erwachse-

nenalter spielt das Rezidiv der primären Krebserkrankung im Sinne der Prognose eine grössere Rolle als bei Krebserkrankungen in der Kindheit. Auch die verfügbaren Daten bezüglich Langzeitmortalität und -morbidity umfassen nicht so lange Zeiträume wie die Kinderkrebsstudien.

Doch auch im Erwachsenenalter können Zweitumore und Spätkomplikationen einer Strahlen- oder Chemotherapie auch noch nach Jahrzehnten auftreten. Im Folgenden sollen einzelne Krebsentitäten näher beleuchtet werden:

Brustkrebs

Der Brustkrebs ist der häufigste Tumor im weiblichen Erwachsenenalter, wobei die Wahrscheinlichkeit, an einem Brustkrebs zu erkranken, etwa mit dem 35. Lebensjahr signifikant ansteigt. Dementsprechend sind Antragstellerinnen mit einer Brustkrebsanamnese keine Seltenheit in der Risikoprüfung.

Der Brustkrebs ist hinsichtlich prognostischer Faktoren und den sich daraus ableitenden Therapiemöglichkeiten ein gut untersuchter maligner Tumor. Zu den klassischen Parametern wie Tumorgrö-

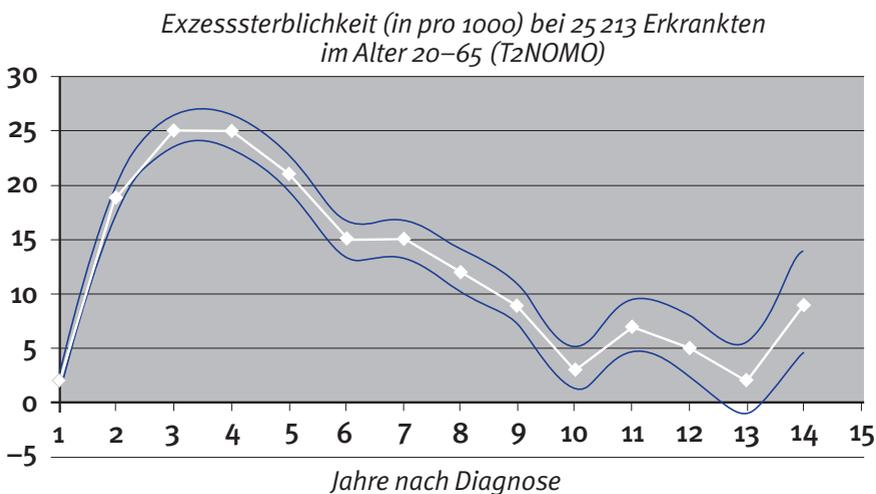
sse (T) und Lymphknotenbefall (N) haben der Hormonrezeptor- und der HER2/neu-Status seit mehreren Jahren Eingang in das Staging gefunden. Neben chirurgischer, Chemo- und Strahlentherapie haben sich dadurch auch neue therapeutische Optionen etabliert: die anti-hormonelle Therapie bei rezeptorpositiven und die Antikörper-Therapie (Trastuzumab) bei HER2/neu-positiven Karzinomen. Auch dadurch hat sich die Prognose des Brustkrebses in jüngster Zeit stetig verbessert. Allerdings bleibt festzuhalten, dass die Sterblichkeit auch mehr als 10 Jahre nach Diagnose für viele Untergruppen erhöht bleibt. Grundsätzlich korreliert die Übersterblichkeit mit dem Staging, also je höher das Staging, desto höher die Sterblichkeit auch im Langzeitverlauf. Dies ist zum einen auf späte Rezidive (lokal oder als Metastasen), als auch auf langfristigen Folgen der zum Teil recht aggressiven Therapie zurückzuführen.

Aber auch lokale Brustkrebserkrankungen ohne Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen sind im Langzeitverlauf von mehr als 5 oder 10 Jahren mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. So zeigt eine Analyse der amerikanischen SEER-(Sur-

veillance, Epidemiology and End Result) Datenbank des National Cancer Institutes für das Staging T2 (bis zu 5 cm Grösse) No Mo bei circa 25 000 Fällen eine zwar fallende, aber immer noch deutliche Übersterblichkeit von etwa 20 / 1000 nach 5, und etwa 2 / 1000 nach 13 Jahren (Abbildung 1). Ursächlich sind auch hier späte Rezidive bzw. Folgen von Chemo- und Strahlentherapie zu nennen. So zeigen Untersuchungen erhöhte Leukämieraten nach Chemotherapie beim Brustkrebs (14), und gerade erst wurde eine Unter-

suchung zu kardialen Folgeerkrankungen nach Strahlentherapie beim Brustkrebs veröffentlicht (15): Es fand sich eine erhöhte Rate an Herzinfarkten, Notwendigkeit zur Myokardrevaskularisation und kardialen Todesfällen, beginnend etwa 5 Jahre nach Therapie. Auch nach mehr als 20 Jahren konnte diese Risikoerhöhung noch nachgewiesen werden.

Abbildung 1 (Blaue Linien entsprechen dem oberen und unteren Konfidenzintervall).



Malignes Melanom

Die Inzidenz des malignen Melanoms hat in den vergangenen Jahrzehnten weltweit dramatisch zugenommen. Die höchsten Inzidenzraten werden in der hellhäutigen Bevölkerung Australiens, Neuseelands, Südafrikas sowie in Europa und den USA beobachtet. Die Neuerkrankungsraten steigen in Mitteleuropa bereits mit dem 20. Lebensjahr an. Das Staging des malignen Melanoms ist im letzten Jahrzehnt häufig revidiert worden, da gross angelegte Studien immer bessere Informationen hinsichtlich prognostischer Parameter geliefert haben. So ist neben der Tumordicke auch das Vorhandensein von Ulzerationen und für T₁-Tumore die Mitoserate von prognostischer Bedeutung. Der Clark-Level (Eindringtiefe) ist als prognostischer Parameter nur noch von untergeordneter Relevanz. Während maligne Melanome mit einer Tumordicke von weniger als 1 mm ohne Ulzerationen und einer niedrigen Mitoserate eine sehr gute Prognose quo ad vitam haben, ist bereits das Stadium T_{1b} mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Diese erhöhte Sterblichkeit besteht auch über den 10-Jahre-Überlebenszeitraum hinaus. Eine Analyse der SEER-Daten für das Melanom-

Stadium 1b zeigt dabei bis 15 Jahre nach Diagnose eine geringere Überlebensrate als in der Vergleichsbevölkerung (Abbildung 2).

Andere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass Spätrezidive – zu meist in Form von Lymphknotenmetastasen – auch nach mehr als 10 Jahren nach Diagnose keine Seltenheit sind. So ist es nicht verwunderlich, dass die Übersterblichkeit von Melanomen, die in einem frühen Stadium entdeckt wurden, zu einem nicht geringen Teil auf den Zeitraum nach > 10 Jahren nach Diagnosestellung fällt (9, 10).

Morbus Hodgkin

Der Morbus Hodgkin kommt im Erwachsenenalter in zwei Altersbändern gehäuft vor: im 3. und im 7. Lebensjahrzehnt. Aufgrund des jungen ersten Altersbandes ist der Morbus Hodgkin eine in der Risikoprüfung am häufigsten zu begutachtende Krebserkrankung. Die Therapie besteht zumeist aus einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie – wobei die empfohlene Therapie mit der Höhe des Tumorstadiums immer aggressiver wird. Während durch moderne Therapieschemata die Rezidivrate beim Mor-

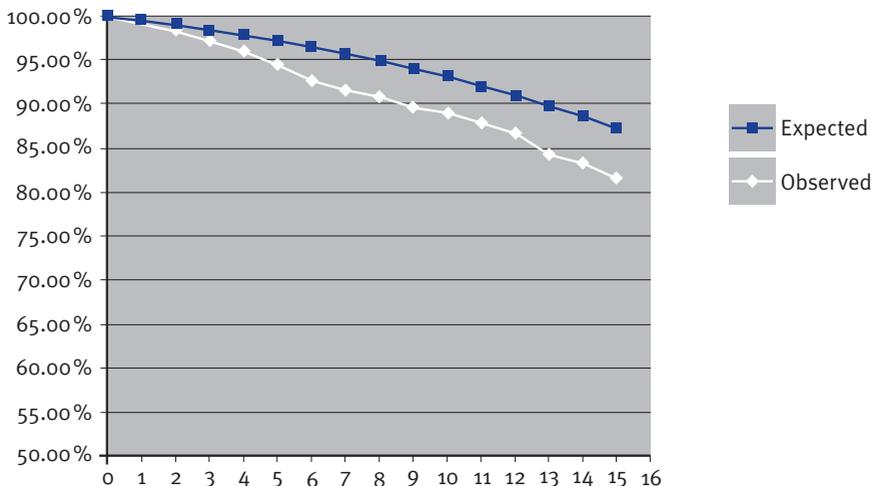


Abbildung 2: Melanom Langzeitüberleben, SEER (Alter 20–64, 1988–2004), Stadium T1b (= $\leq 1\text{mm}$, Clark III oder mit Ulzerationen, NoMo), N=4526

bus Hodgkin deutlich gesenkt werden konnte, ist insbesondere das Risiko der Entwicklung eines Zweitumors von prognostischer Relevanz. In einer bevölkerungsbasierten Studie aus Europa und den USA mit fast 33 000 Patienten war über 25 Jahre nach der Diagnose das Risiko für einen soliden Zweitumor um das 2,3-fache erhöht, was einem Anstieg des kumulativen Risikos auf fast 22 % entspricht. Vor allem Brust- und Lungen-

krebs sowie Neoplasien des Gastrointestinaltraktes waren für den Anstieg verantwortlich (11). Dies wirkt sich auf die Mortalität aus und ist selbst für frühe Stadien relevant: In einer Studie mit einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren bei Patienten <math>< 50</math> Jahren und einem Staging IA und IIB, war die Mortalität – je nach Altersgruppe – zwischen 4,7–8,1-fach erhöht (12).

Bösartige Hodentumore

Bösartige Hodentumore werden grundsätzlich nach dem Gewebe, aus dem sie hervorgehen, eingeteilt. Meist kommt es zu einer Entartung der Keimzellen,

wobei man hierbei Seminome und Nicht-Seminome unterscheidet.

Grundsätzlich wird in vielen Statistiken von einer hohen Wahrscheinlichkeit der kurativen Therapie berichtet und die behandelten Patienten werden häufig als geheilt angesehen. Neben der chirurgischen Entfernung des Primärtumors und Entfernung befallener Lymphknoten sind oftmals auch die Chemo- und Strahlentherapie wichtige Therapieoptionen. Insofern stellt sich auch hier die Frage nach möglichen Langzeitnebenwirkungen.

Exemplarisch sei eine Studie zur Langzeitprognose bei Seminomen erwähnt: In der Untersuchung von Zagar et al. wurden fast 500 Patienten mit Seminom-Frühstadien mittels Strahlentherapie behandelt und nachbeobachtet (13). Die Ergebnisse dieser Studien waren ausserordentlich interessant: innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diagnose zeigte sich keine Erhöhung der Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung, danach stieg sie aber auf das fast 2-Fache an (SMR 1,85, CI 1,3–2,55). Die erhöhte Mortalität war auch hier durch Zweittumore und kardiale Erkrankungen verursacht.

Fazit

Viele Krebserkrankungen sind heutzutage – in Abhängigkeit vom Stadium – bei Diagnosestellung gut behandelbar. Innovationen bei Diagnose und Therapie haben die Prognose für viele Krebsformen stetig verbessert. Allerdings können die Nebenwirkungen der (teilweise aggressiven) Tumorthherapie die kurz- bis mittelfristig sehr guten Sterblichkeitsverläufe langfristig negativ beeinflussen. Diese erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsraten im Langzeitverlauf werden auch bei malignen Erkrankungen beobachtet, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden. Ursache für die langfristig erhöhte Sterblichkeit sind zum einen Spätrezidive, aber auch das erhöhte Risiko für Zweittumore und kardiovaskuläre Erkrankungen. Dies ist insbesondere bei der Einschätzung in der Lebensversicherung mit zumeist lange laufenden Policenverträgen von Relevanz und sollte in der Risikoprüfung nicht unbeachtet bleiben.

Studien

1. Reulen R et al.: Long-term Cause-Specific Mortality Among Survivors of Childhood Cancer, *JAMA* 304(2):172–179 (2010)
2. Van der Pal H et al.: High Risk of Symptomatic Cardiac Events in Childhood Cancer Survivors, *J Clin Oncol* 30 (13):1429–1437 (2012)
3. Mulrooney D et al.: Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort, *BMJ* 339:b4606 (2009)
4. Nottage K et al.: Long-term risk for subsequent leukemia after treatment for childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 117 (23): 6315–8 (2011)
5. Bhatia S, Sklar C: Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2 (2): 124–32 (2002)
6. Kenney LB et al.: Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 141 (8): 590–7 (2004)
7. Neglia JP et al.: New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98 (21): 1528–37 (2006)
8. Watt TC et al.: Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 104 (16): 1240–50 (2012)
9. Crowley NJ, Seigler HF: Late recurrence of malignant melanoma. *Ann Surg* 212:173–177 (1990)
10. Gamel J et al.: The long-term clinical course of patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 95:1286–1293 (2002)
11. Dore G et al.: Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years, *J Clin Oncol* 20:3484–3494 (2002)
12. Ng A et al.: Long-Term Survival and Competing Causes of Death in Patients With Early-Stage Hodgkin's Disease Treated at Age 50 or Younger, *J Clin Oncol* 20:2101–2108 (2002)
13. Zagars G et al.: Mortality After Cure of Testicular Seminoma, *J Clin Oncol* 22:640–647 (2004)
14. Praga C et al.: Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 23: 4179–4191 (2005)
15. Darby S et al.: Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer, *N Engl J Med* 368:987–98 (2013)