

Strahlenbelastung und Hodenkrebs¹

Übersichten gehen heute davon aus, dass ionisierende Strahlen praktisch in allen Geweben die Entwicklung eines bösartigen Tumors auslösen können [UNSCEAR 1988]. Es wird immer wieder die Tatsache hervorgehoben, dass für manche Tumorarten ein statistischer Nachweis dafür noch nicht gelungen ist. Der Hoden gilt nach älteren Übersichten als relativ unsensibel für die Auslösung einer bösartigen Geschwulst durch ionisierende Strahlen [BEIR V 1990]. Daraus darf jedoch nicht der Fehlschluss gezogen werden, es sei ausgeschlossen, dass auch ein Hodenkrebs durch eine Strahlenbelastung ausgelöst wird. Im Gegenteil kann gezeigt werden, dass es für diesen Sachverhalt heute nicht nur deutliche Hinweise gibt, sondern sogar auch die Größenordnung des quantitativen Zusammenhangs zwischen einer Dosis und der Wahrscheinlichkeit der Verursachung abgeschätzt werden kann.

Gründe für den beeinträchtigten statistischen Nachweis sind:

- Hodentumore sind sehr selten.
- Hodentumore, vor allem Seminome, sind in einer Mortalitätsstatistik wegen ihrer guten Heilbarkeit noch seltener. Die meisten Statistiken, aus denen die Krebshäufigkeit nach Strahlenbelastung ermittelt wurde, sind jedoch Mortalitätsstatistiken.
- In der bedeutendsten Statistik, die der überlebenden Atombombenopfer von Hiroshima und Nagasaki, sind Männer kriegsbedingt stark unterrepräsentiert, besonders in der Altersgruppe der 20-40jährigen, also der Altersklasse, in der Hodenkrebs am häufigsten ist.
- In der Statistik der Bombenopfer zeigen sich die Häufungen der Krebserkrankungen besonders in den Untergruppen mit hohen Strahlendosen, bei denen der Hoden deutlich mehr als ein Gray erhalten hat. Wegen der besonders hohen Strahlensensibilität des Hodengewebes macht sich in diesem Dosisbereich der konkurrierende Zelltötungseffekt wesentlich stärker bemerkbar als bei anderen Zellarten, denn nur aus einer überlebenden, aber mutierten Zelle kann sich ein Krebs entwickeln.

¹ Dr. Horst Kuni, Universitätsprofessor, Klinische Nuklearmedizin, Philipps-Universität Marburg, D 35033 Marburg

http://www.kuni.org/h_horst@kuni.org

Vortrag Vortrag auf dem 4. Internationalen Kongresses der Gesellschaft für Strahlenschutz, Strahlenschutz nach der Jahrtausendwende, Bremen 9.06.2000

Bei Beachtung dieser Besonderheiten der Statistik finden sich folgende Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Strahlenbelastung und Hodenkrebs, wobei versucht werden soll, auch ein quantitatives Maß für diesen Zusammenhang abzuleiten. Die Dosisabhängigkeit ist nämlich für verschiedene Organe unterschiedlich. Bei der statistischen Ermittlung der Dosisabhängigkeit gibt es ein Dilemma: Je feiner die Betrachtung für verschiedene Organe und Gewebe unterteilt wird, um so spezifischer ist natürlich die Aussage. Wegen der damit einher gehenden geringeren Fallzahl ist aber die Aussage auch mit einer größeren statistischen Unsicherheit behaftet. Teilweise ist für sehr seltene Tumore auf diesem Weg keine spezifische Auswertung möglich. Deshalb werden sehr häufig auch Krebsarten ganzer Organgruppen zusammengefasst, z.B. die Organe des Atemtraktes, des Verdauungstraktes oder der Urogenitalorgane, ja sogar alle soliden Tumore (ohne Leukämie) oder alle Krebsarten insgesamt. Es ist durchaus üblich, mangels besserer Informationen, diese aus einer Gruppenbetrachtung gewonnenen Parameter hilfsweise auf alle einzelnen Krankheitsarten der betrachteten Gruppe anzuwenden.

Auch in der jüngsten Fortschreibung der Mortalitätsstatistik der Atombombenopfer finden sich noch keine verwertbaren Zahlen zum Hodenkrebs [Pierce et al. 1996]. Insofern hat sich gegenüber dem Stand der bereits zitierten Übersichtsarbeiten nichts geändert. Allerdings hat die Publikation der Morbiditätsstatistik erste deutliche Hinweise auch in dieser bedeutenden Kohorte gegeben [Thompson et al. 1992/94]. Aus der enger geschnittenen Gruppe der Tumore des männlichen Genitale wurden sogar noch die Prostatakarzinome ausgeblendet. Von den verbliebenen 20 Tumore befanden sich 13 in der "belasteten" Gruppe, für die eine durchschnittliche Hodendosis von 251 mSv errechnet wurde. 7 Tumore fanden sich in der "unbelasteten" Gruppe (alle Personen, deren externe Dosis unter 10 mSv lag). Die Differenz zur "belasteten" Gruppe beträgt also etwa 246 mSv. Der Effekt ist nicht signifikant, von einer Signifikanz allerdings nicht mehr weit entfernt. Die mangelhafte Signifikanz liegt wohl an der Seltenheit der Krankheit. Jedenfalls ist der beobachtete Effekt ausgeprägter als bei Tumoren anderer Organe in dieser Statistik, für die niemand auf den Gedanken käme, ernsthaft die Empfindlichkeit gegenüber ionisierenden Strahlen zu bestreiten. So fanden sich z.B. beim Magenkrebs in der "belasteten" Gruppe 1305, in der "unbelasteten" Gruppe 1353 Fälle! Erst eine Korrelation, bei dieser großen Zahl möglich, demaskierte eine mit $p < 0,001$ hochsignifikante lineare Korrelation des Effektes mit der Dosis. Leider war wegen der geringen Fallzahl eine solche Korrelation mit der Gruppe der Tumore des männlichen Genitale ohne Prostatakarzinom nicht möglich.

Dennoch kann die Verdoppelungsdosis abgeschätzt werden. Das Verhältnis der Erkrankungen in den zwei Gruppen aus zwei Städten von 1,86 muss mit dem Verhältnis der Personen und beobachteten Verlaufszeit in beiden Gruppen korrigiert werden, den sog. Person-Years of Risk. Es beträgt 1,02. Es

verbleibt korrigiert ein Verhältnis von 1,82. Der relative Überschuss an Krebserkrankungen gegenüber 1,0 von 0,82 muss einer zusätzlichen Hodendosis von 246 mSv zugeschrieben werden, das bedeutet einen relativen Excess von 3,33 pro Sv. Daraus errechnet sich eine Verdoppelungsdosis von 300 mSv.

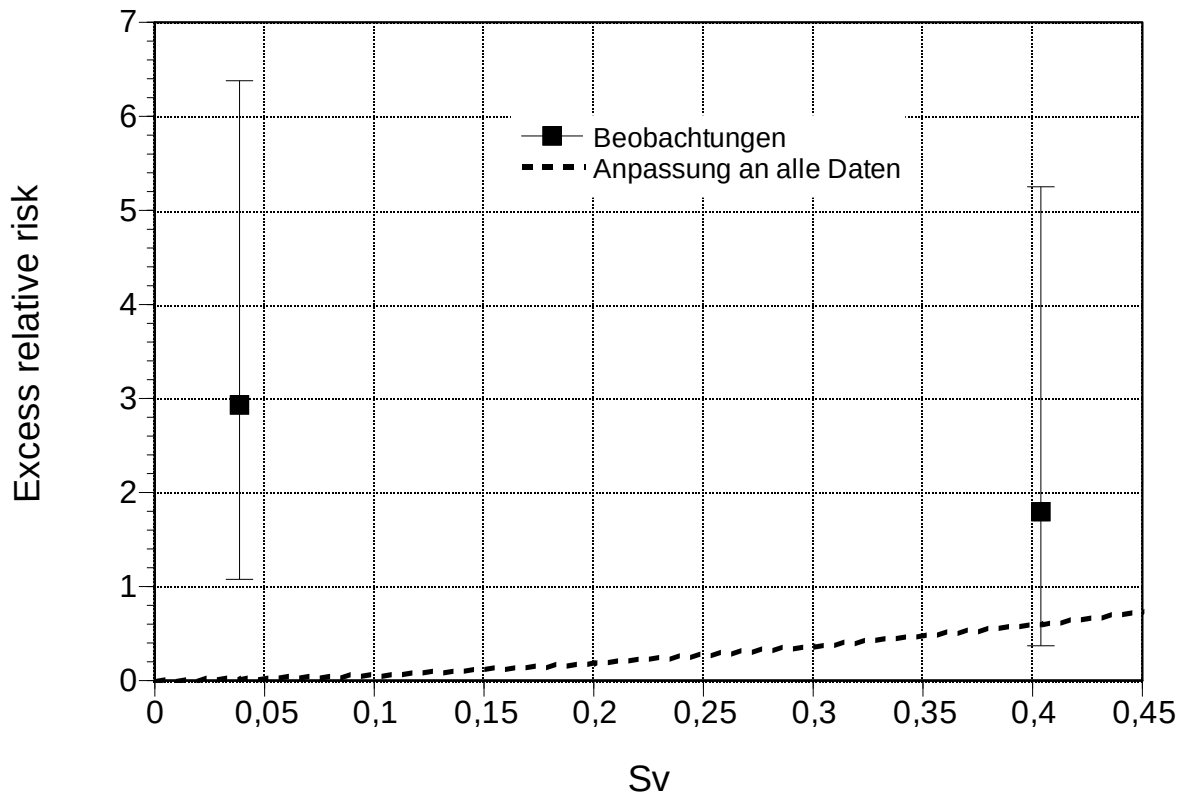


Abb. 1: Excess relative risk für Hodenkrebs in der Kohorte der Atombombenopfer in Abhängigkeit von der Dosis (des Dickdarms). Dargestellt sind nach Person-Years of risk gewichtete Mittelwerte und der 95% Vertrauensbereich sowie (gestrichelt) eine angepasste Dosiswirkungskurve (s. Text)

Inzwischen hat die RERF (Radiation Effects Research Foundation) Datenfiles zugänglich gemacht, aus denen weitere Einzelheiten entnommen werden können [RERF 1994]. Insbesondere ist in diesen Daten auch der Hodenkrebs als eigene Gruppe ausgewiesen. Bei einer Zusammenfassung der beiden Städte (mit einer Gewichtung der Dosen und der relativen Häufigkeit der Erkrankungen nach den jeweiligen Person-Years of Risk) zeigt sich, dass bereits die erste Dosisklasse oberhalb der

„unbelasteten“ Gruppe, mittlere Dosis 38,6 mSv, mit sechs Erkrankungen für eine statistische Auswertung ausreichend stark besetzt ist. In der Dosisklasse mit der mittleren Dosis von 1,83 Sv und den Klassen darüber finden sich keine Fälle mehr. Dies muss als ein Ausdruck des konkurrierenden Zellkillingeffektes gedeutet werden. In den Klassen dazwischen finden sich insgesamt nur drei Fälle, weshalb für die Auswertung eine Zusammenfassung dieser Klassen angezeigt ist. Die mittlere Dosis dieser Sammelklasse liegt bei 403 mSv. Der 95% Vertrauensbereich des zusätzlichen relativen Exzess liegt in beiden Klassen mit seiner Untergrenze über Null (siehe Abb. 1, S. 3). Bei einem Versuch, unter Beibehaltung aller Dosisklassen und Beachtung des relative risk-Modells durch iterative Näherung eine Dosiswirkungskurve zu errechnen, ergibt sich die in Abbildung 1 gezeigte Kurve mit einer linearen Komponente $\alpha=0,3$ und einer quadratischen Komponente $\beta=3,4$. Zudem wurde ein konkurrierender Zellkillingeffekt mit einem quadratischen Komponente $\delta=0,296$ angesetzt. Um unter diesen Voraussetzungen eine Verdoppelung der Krankheitshäufigkeit zu erreichen, muss die Dosis einen Wert von etwa 510 mSv annehmen.

Dieser Wert stellt insofern eine Überschätzung dar, als das RERF die biologische Wirksamkeit der Neutronen pauschal mit 10 angesetzt hat, was vermutlich im Bereich niedriger Dosen ein zu geringer Wert ist. Wegen der sehr kleinen Dosisanteils der Neutronen kann dieser Einfluss aber hier vernachlässigt werden. Etwas stärker ist der Einfluss der Tatsache, dass als Dosen die Dosis des Dickdarms angegeben ist. Nach den Tabellen der RERF liegt die Dosis der Gammastrahlen des Hodens je nach Altersklasse um 1% bis 7% über der des Dickdarms. Auch dieser Fehler ist im Rahmen der hier erzielbaren Genauigkeit zu vernachlässigen.

Als besonders auffällig kann festgehalten werden, dass die Verdoppelungsdosis in der untersten Dosisklasse offensichtlich erheblich von dem allgemeinen Trend der Dosiswirkungskurve abweicht, ein Phänomen, das in dieser Kohorte nicht neu ist [Köhnlein und Nußbaum 1990, 1991]. In der Dosisklasse mit der mittleren Strahlenbelastung von 38,6 mSv und damit mit einer zusätzlichen Dosis von 37 mSv gegenüber der „unbelasteten“ Kontrollgruppe mit einer mittleren Dosis von 1,6 mSv findet sich ein excess relative risk von 2,93. Das entspricht einem excess relative risk pro Sv von 79,2 und einer Verdoppelungsdosis von 12,6 mSv.

Die Betrachtung der Atombombenopfer soll nicht verlassen werden, ohne darauf hinzuweisen, dass die Krebsregister für solide Tumore erst sieben Jahre nach der Explosion der Atombomben ihre Arbeit aufnehmen konnten. Dadurch kann eine beachtliche Zahl von Fällen der Erfassung entgangen sein, wenn der Hodenkrebs ähnlich wie bei Leukämie und Knochenkrebs bereits nach einer kürzeren Latenzzeit gehäuft auftritt. Auf dieses Problem wird noch später eingegangen werden.

Bei den Beschäftigten der UKAEA, Großbritannien, wurde in einer Auswertung der nicht tödlichen Krebserkrankungen das höchste Verhältnis der beobachteten Fälle im Vergleich zu den erwarteten mit dem 14,06fachen beim Hodenkrebs in der Gruppe mit einer Lebensdosis von 50-100 mSv gefunden (wegen der niedrigen Fallzahl und möglicherweise aus Gründen, die noch diskutiert werden, war die Trendanalyse statistisch nicht signifikant). [Inskip et al. 1987].

In der Arbeit von Kendall et al., in der die Sterblichkeit von 95.217 Beschäftigten mit beruflicher Strahlenbelastung anhand des zentralen englischen Strahlenregisters dargestellt wird und die sozusagen eine Zusammenfassung der bisherigen einzelnen Studien an diesen Beschäftigten darstellt [Kendall et al. 1992], wurden immerhin bei 12,95 erwarteten Todesfällen an Hodenkrebs 19 registriert. Dieser Befund mit einem SMR² von 1,47 ist zwar nicht signifikant, der 95%-Vertrauensbereich von 11,4 bis 29,7 Fällen signalisiert aber, dass die Signifikanz auf dem 5%-Niveau fast erreicht wird. Wird aber der mit $p < 0,001$ hochsignifikante Healthy-worker-Effekt³ für alle Todesursachen und auch für den Tod an Krebs beachtet, verändert sich das Bild. Alle Krebsarten zusammen zeigen eine SMR von 0,83. Korrigiert man damit den Erwartungswert für Hodenkrebs, resultieren 10,75 zu erwartende Fälle. Demgegenüber ist der beobachtete Wert von 19 Todesfällen mit $p < 0,05$ signifikant und entspricht dann einem relativen Risiko von 1,77. Bei einer durchschnittlichen Strahlenbelastung der Männer von 36 mSv errechnet sich ein excess risk von 21,4 pro Sv, das entspricht einer Verdoppelungsdosis von 47 mSv. Auch das unkorrigierte relative Risiko von 1,47 entspricht immerhin einem excess risk von 13,1 pro Sv und einer Verdoppelungsdosis von 77 mSv.

Vorsorglich sei noch auf den Befund von Kendall et al. eingegangen, dass in der Mortalitätsstatistik unter Berücksichtigung einer Latenzzeit von zehn Jahren, also bei einem Ausklammern aller Todesfälle, die weniger als zehn Jahre nach Beginn der Belastung auftraten, keine über den Healthy-worker-Effekt erhöhte Mortalität sichtbar ist. Dies ist schon daraus erklärlich, dass mit dieser Beschränkung die für Hodenkrebs besonders anfällige Altersklasse aus der Analyse weitgehend ausgenommen worden ist. Das ist daran zu erkennen, dass der Erwartungswert für alle Krebserkrankungen zusammen nur um 27% vermindert wurde, der Erwartungswert für Hodenkrebs dagegen um 60%. Deshalb musste wohl auch die interne Trendanalyse scheitern, die ebenfalls mit Berücksichtigung einer zehnjährigen Latenzzeit erstellt worden war. Außerdem stützt dieser Befund meine These, dass die

² SMR (Standard Mortality Rate): Mortalität, insgesamt oder für einzelne Krankheiten, einer Gruppe, z.B. Beschäftigte, bezogen auf eine Vergleichsgruppe der Allgemeinbevölkerung mit gleicher Altersstruktur und Geschlecht. SMR 100 oder gelegentlich 1,0: Mortalität beider Gruppen ist identisch.

³ Bei epidemiologischen Untersuchungen zeigen Beschäftigte im Vergleich zu einer Gruppe der Allgemeinbevölkerung mit gleicher Altersstruktur und Geschlecht eine niedrigere Sterblichkeit, auch an Krebserkrankungen. Liegt häufig um 25%, SMR also 0,75.

meisten strahlenbedingten Fälle von Hodenkrebs nach einer Strahlenbelastung im frühen Erwachsenenalter innerhalb der ersten zehn Jahre nach Belastung auftreten dürften, ähnlich wie bei Leukämie und Knochenkrebs. Darauf wird noch später eingegangen werden.

Erwähnenswert ist auch der Befund von Aoyama et al., die in einer Mortalitätsstatistik japanischer Radiologietechniker eine mit $p < 0,05$ signifikante Krebsübersterblichkeit von 4 beobachteten Fällen gegenüber 1,28 erwarteten in der Sammelgruppe der Urogenitalorgane fanden [Aoyama et al. 1983]. Die Kohorte war so zusammengestellt worden, dass ein weiter Dosisbereich überspannt wurde. Die SMR von 3,13 muss noch auf den Healthy-worker-Effekt der Sterbefälle an allen Todesursachen zusammen mit einer SMR von 0,72 korrigiert werden, es resultiert 4,35. Die mittlere Strahlenbelastung kann nur sehr grob und indirekt aus den Angaben der Autoren abgeschätzt werden und dürfte etwa 600 mSv betragen haben. Daraus lässt sich ein excess risk von 5,6 pro Sv abschätzen, das einer Verdoppelungsdosis von ca. 180 mSv entspricht.

Bei Patienten, die wegen eines Hodenkrebses eine Strahlentherapie erhalten hatten, trat 23,1fach häufiger ein Hodenkrebs des anderen Hodens auf, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 1 auf 1000 hochsignifikant [Hay et al. 1984]. Dabei waren Erkrankungen innerhalb der ersten zwei Jahre bereits ausgeschlossen worden. Die mittlere Latenzzeit betrug 7,3 Jahre. Der Hoden erhielt dabei nur eine relativ niedrige Strahlendosis, da er bei der Behandlung der Lymphabflussgebiete nicht im Strahlenfeld liegt. Die Autoren der Arbeit vermerken, dass die gefundene Häufung sich nicht von früheren Berichten [Collins und Pugh 1965] unterscheidet und führen dies darauf zurück, dass es eine individuelle Neigung zum Hodenkrebs gäbe. Dieses Argument ist allerdings deshalb nicht überzeugend, weil die Strahlentherapie schon lange zu den Standardbehandlungen des Seminoms gehört. So berichtet Smithers [Smithers 1976] über eine Langzeitüberlebensquote von 47 Prozent nach Strahlentherapie in den Jahren 1931-49. In einer Übersichtsarbeit über Zweittumoren des Hodens betonen Aristizabal und Mitautoren [Aristizabal et al. 1978], dass die meisten Patienten, über die sie recherchiert hatten, eine Strahlentherapie des Ersttumors erhalten hatten. Eine Auswertung der Fälle im Detail ergab, dass sich die Zweittumoren aus zwei verschiedenen zeitlichen Klassen zusammensetzen, 20 Prozent hatten einen synchronen, 80 Prozent einen metachronen Tumor. Die Häufigkeitsverteilung der Seminome über die Zeit nach der Manifestation des Ersttumors zeigte deutlich eine mehrgipfelige Kurve (Abb. 2, S. 7). Für diese Abbildung waren zusätzlich zu der von Aristizabal und Mitautoren aus der Literatur und eigenen Fällen dieser Autoren zusammengestellten Übersicht auch Fälle aus einer neueren Übersicht hinzugefügt worden, so weit der Ersttumor mit Strahlen behandelt worden war. Um das Literaturverzeichnis nicht zu sehr aufzublähen, wird im Einzelnen auf die Literaturliste der Originalarbeit verwiesen [Dieckmann et al. 1986]. Ergänzend wurden Fälle von Fosså und Aass hinzugezogen [Fosså und Aass 1989]. Aus den neueren Arbeiten

wurden Patienten für die Anfertigung der Abbildung 2 nur berücksichtigt, wenn eine Strahlentherapie des Ersttumors ausdrücklich dokumentiert war, was wegen des in neuerer Zeit zunehmenden Anteils von Patienten mit alleiniger Chemotherapie quantitativ von Bedeutung ist. Der erste Häufigkeitsgipfel der mehrgipfeligen Kurve dürfte den synchronen Tumoren zuzuordnen sein, die auf einer individuellen Prädisposition des Patienten beruhen. Für Zweittumoren dieser Genese ist im Prinzip dieselbe Altersverteilung zu erwarten wie für die Ersttumoren, also eine gleichmäßig abnehmende Häufigkeit mit zunehmender zeitlicher Entfernung vom Ersttumor. Der weitere zeitliche Verlauf zeigt allerdings keinen gleichmäßigen Abfall, sondern stimmt gut überein mit der zeitlichen Verteilung, mit dem nach der Atombombenexplosion bei den überlebenden Opfern eine Leukämie beobachtet worden ist [Bizzozero et al. 1966].

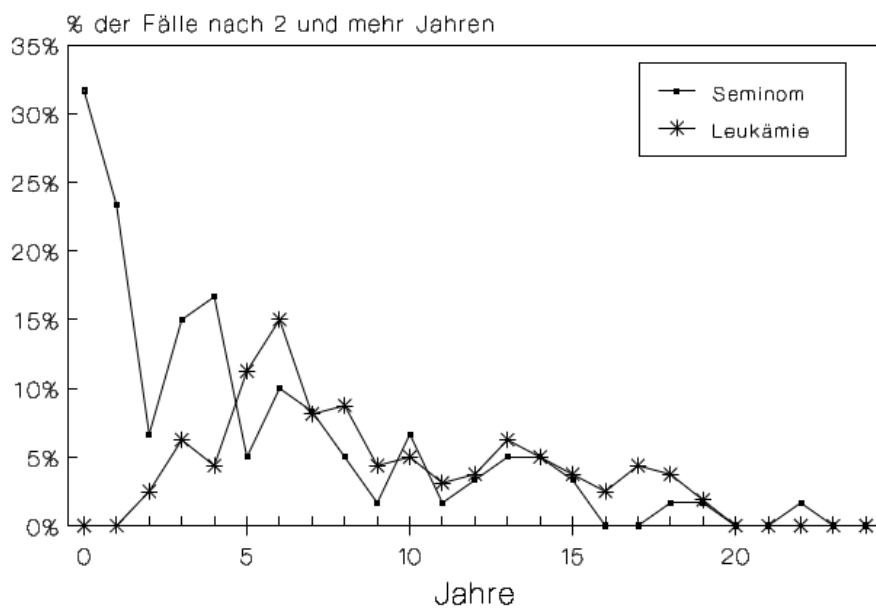


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung von Seminom als Zweittumor in Abhängigkeit von der Zeit nach Ersttherapie eines Hodenkrebses, überwiegend mit Strahlentherapie, und vergleichend dazu von Leukämien nach dem Atombombenabwurf.

Zur Erläuterung der häufigen Hodenkrebses auf der Gegenseite sei betont, dass es sich dabei nicht um eine Tochtergeschwulst des Ersttumors handelt. Diese Möglichkeit wird in der Literatur nicht ernsthaft in Betracht gezogen. Vielmehr wird heute angenommen, dass der Entwicklung des Hodenkrebses

meist ein Vorstadium vorausgeht, ein sog. Carcinoma in situ (CIS). Dieses CIS ist überzufällig mit Entwicklungsstörungen wie mangelhafte Absenkung des Hodens (Kryptorchismus), Leistenbruch oder Fehlanlage des Hodens (Hodenatrophie) verbunden, weshalb eine starke genetische Komponente bei der Entwicklung des Hodenkrebses angenommen wird. Aus diesem CIS können sich verschiedene Arten des Hodenkrebses entwickeln. Dies unterstreicht auch die Tatsache, dass der Zweittumor das gleiche Spektrum ausweist wie der Ersttumor und auf ein Seminom ebenso ein Nichtseminom folgen kann wie umgekehrt. Wird bei der Strahlentherapie der kontralaterale Hoden bewusst in das Strahlenfeld einbezogen, werden dort keine Zweittumore beobachtet (allerdings in der Regel eine schwere oder andauernde Infertilität in Kauf genommen) [Fordham et al. 1990]. Wird der Hoden abgeschirmt, finden sich Zweittumore stark überhöht gegenüber dem Erwartungswert. Eine Extrapolation der Häufigkeitsverteilung des ersten Gipfels in die Zeit von mehr als zwei Jahren, die Hay et al. ausschließlich ausgewertet haben, lässt vermuten, dass nach der Latenzzeit von mehr als zwei Jahren noch etwa 7,4% Tumore enthalten sind, die dem ersten Häufigkeitsgipfel zuzurechnen sind. Diese Tumore fasse ich als spontane Tumore auf, die sich nur mit einer zeitlichen Streuung aus einem CIS der kontralateralen Seite entwickeln, das dort genauso vorhanden war wie im zuerst erkrankten Hoden. Damit korrigiert verbleibt ein relatives Risiko von 21,5, das ich der Strahlentherapie zurechne. Die Strahlenbelastung des kontralateralen Hodens schätze ich auf 1,5 Sv. Daraus errechnet sich ein excess risk von 14,3 pro Sv, also eine Verdoppelungsdosis von 70 mSv.

Bei Übertragung des Anteils des ersten Häufigkeitsgipfel an der gesamten Anzahl der Zweittumore des Hodens auf die Statistik von Hay schätze ich ein relatives Risiko von etwa 7,5 ab, ohne Strahlentherapie an einem Zweittumor des Hodens zu erkranken. Dies stimmt relativ gut überein mit der Inzidenz von etwa 5%, die bei Patienten ohne Strahlen- und Chemotherapie, also lediglich mit Nachbeobachtung nach der Operation des Ersttumors, beobachtet wurden [Bokemeyer et al. 1993]. Das stützt die Interpretation, dass der erste Häufigkeitsgipfel die spontanen Tumore quantitativ ausreichend und damit auch ausschließlich beschreibt, die übrigen Tumore also vollständig der Strahlentherapie zuzurechnen sind.

Die Verdoppelungsdosis von 70 mSv ist im übrigen wohl deutlich zu hoch gegriffen; da bei dem hoch strahlensensiblen Hodengewebe sich bei einer Dosis von 1,5 Sv bereits ein deutlicher konkurrierender Zellkillingeffekt bemerkbar machen dürfte. Nach den Beobachtungen an den Atombombenopfern dürfte er bei dieser Dosis in der Größenordnung von 50% liegen. Die Verdoppelungsdosis ist damit auf 35 mSv zu korrigieren.

Schließlich wird in der Literatur ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich Germinome des Hodens, dort als Seminome die häufigste Form bösartiger Geschwülste, nicht von Germinomen des Ovars, dort

eine relativ seltene Geschwulstform, unterscheiden lassen [Zülch 1979]. Auch für das Ovar steht heute zweifelsfrei fest, dass in diesem Organ durch ionisierende Strahlen Krebs ausgelöst werden kann [BEIR V 1990]. Dass speziell Germinome bei Frauen nach Belastung mit ionisierenden Strahlen nicht gehäuft beobachtet worden sind, ist wohl auf die große Seltenheit dieses Tumors beim weiblichen Geschlecht zurückzuführen. Denn auch beim Ovar ist, wie bei anderen Organen auch, beobachtet worden, dass die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Typen der nach einer Strahlenbelastung zusätzlich auftretenden Tumore sich nicht von der spontaner Tumoren unterscheidet [Tokuoda 1986].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass nicht nur die Fülle der Indizien zu der Möglichkeit, einen Hodenkrebs durch ionisierende Strahlung auszulösen, überzeugend ist, sondern darüber hinaus auch Abschätzungen für den Bereich der möglichen Verdoppelungsdosen vorgenommen werden können. Eine Übersicht dazu zeigt Tab. 1 (S. 9).

Tab. 1: Übersicht über die Verdoppelungsdosen [mSv] für die Diagnose Hodenkrebs oder Diagnosegruppen, in denen Hodenkrebs subsummiert worden war

Diagnose(n):	Urogenital	Tumore des Urogenitaltraktes
	sonst., o.P.	Tumore des männlichen Genitale ohne Prostatakarzinom
Krit.:	Kriterium der Statistik	
	Morb.	Morbidität
	Mort.	Mortalität
VD:	mittlere Verdoppelungsdosis in mSv	

Diagnose(n)	Gruppe	Krit.	VD	Autoren
Urogenital	Radiologietechniker Japan	Mort.	180	Aoyama et al. 1983
Hoden, sonst., o. P.	A-Bombenopfer	Morb.	300	Thompson et al. 1992
Hoden	A-Bombenopfer, alle	Morb.	510	Daten der RERF
Hoden	A-Bombenopfer, niedrigste Dosis	Morb.	13	Daten der RERF
Hoden	Beschäftigte GB	Mort.	47	Kendall et al. 1992
Hoden	Strahlentherapie Hodenkrebs	Morb.	35	Hay et al. 1984

Beim Vergleich der Verdoppelungsdosen ist zu beachten, dass Röntgenstrahlen etwa viermal biologisch wirksamer sind als die Strahlen der Atombomben und etwa doppelt so wirksam wie Gammastrahlen [Straume 1995]. Auf die Beschäftigten in Großbritannien dürften überwiegend Gammastrahlen eingewirkt haben. Bei der Strahlentherapie des Hodenkrebses dürften sowohl Röntgen- als auch Gammastrahlen eingesetzt worden sein.

Es zeigt sich die auch von anderen Krebsarten bekannte Diskrepanz, dass in einigen Statistiken von Personen mit einer beruflichen Strahlenbelastung Verdoppelungsdosen beobachtet werden, die erheblich unter denen der Atombombenopfer liegen. Da dies nicht durchgängig in allen derartigen

Kollektiven mit beruflicher Belastung der Fall ist, wird häufig den höheren Verdoppelungsdosen der Atombombenopfer mehr Gewicht beigemessen. Eine Ursache der Diskrepanz wird darin gesehen, dass es durch die besonderen Lebensumstände der Atombombenopfer bis zum Beginn der systematischen Beobachtungen zu einer Auslese der Individuen gekommen ist, die eine geringere Strahlensensibilität und die insbesondere in der vorantibiotischen Ära Komplikationen durch eine strahlenbedingte Schädigung des Immunsystems besser überstanden hatten. Bei den beruflich Belasteten ist daran zu denken, dass in anderen Populationen genetische Prädispositionen für Krebsarten vorliegen können, die von denen der japanischen Bevölkerung und auch von denen anderer Kollektive mit beruflicher Belastung abweichen. Schließlich können zusätzliche berufsbedingte promovierende Faktoren eingewirkt haben.

Eine Erklärung der sehr diskrepanten Befunde für das Organ Hoden kann auch darin liegen, dass gerade beim Hodenkrebs die beiden Möglichkeiten, wie ein Krebs durch ionisierende Strahlen beeinflusst wird, je nach den Einwirkungsbedingungen sich mit unterschiedlicher Empfindlichkeit ausgeprägt hat. Zur Erklärung dieses Sachverhaltes muss darauf verwiesen werden, dass nach heutiger Anschauung die maligne Entartung einer Zelle ein Mehrschrittprozess ist. Eine Strahlenbelastung kann einer oder mehrere dieser Schritte sein. Erfolgt die Strahlenbelastung als einer der ersten Schritte in dieser Reihe (Initiierung), z.B. Strahlenbelastung der Lunge in der Jugend, dann zeigen sich die zusätzlichen Krebserkrankung in höherem Alter nach längerer Latenzzeit, wenn die zusätzlichen Schritte eingewirkt haben und die belastete Person in das typische Krebsalter kommt. Sind aber die ersten Schritte in der Krebsinduktion bereits vollzogen, z.B. auch durch eine genetische Vorprägung, wie sie die z.B. bei Leukämien, Knochenkrebs und Hodenkrebs vorkommen kann, treten die zusätzlichen Krebserkrankungen schon nach relativ kurzer Latenzzeit auf, da die Strahleneinwirkung nur noch einen der letzten Schritte zur Entartung in Gang setzt (Promotion). Dies hat sowohl Konsequenzen für die Latenzzeit, die bei der Promotion erheblich kürzer liegt, als auch für die Verdoppelungsdosis.

Bei dem Mehrschrittprozess der Entstehung eines Tumors geht von Stufe zu Stufe die Kontrolle über die Vermehrungsfähigkeit der Zelle verloren. In einem fortgeschrittenen Stadium entsteht aus einer in ihrem Erbgut veränderten Zelle ein Klon mit gehäuften Zellteilungen, der sich aber insgesamt noch gutartig vermehrt. Diesen Zellen fehlt nur noch ein Schritt zur endgültigen bösartigen Umwandlung, die Ausschaltung eines vorgeschädigten Gens reicht dazu aus, was wohl bereits durch einen einzigen Strahlentreffer bewirkt werden kann. Es ist davon auszugehen, dass die Strahlenempfindlichkeit in diesem Stadium außerordentlich hoch ist, vor allem auch deshalb, weil durch die gutartige Vermehrung des vorgeschädigten Zellklons mit genetischer Labilität die Anzahl der Treffermöglichkeit

für eine Strahleneinwirkung drastisch erhöht ist. In einem Gramm des noch gutartigen Vorstadiums finden sich etwa eine Milliarde Zellen!

Es gibt genetische Dispositionen, die für eine Reihe menschlicher Tumore bereits erwiesen sind und durch die laufende Forschung sich in ihrer Bedeutung immer mehr ausweiten: Sie nehmen gewissermaßen einige dieser Schritte dieses Mehrschrittprozesses vorweg. Entsprechend ist auch hier von einer drastisch erhöhten Strahlensensibilität auszugehen. Um es noch einmal deutlich herauszustellen: Eine genetische Prädisposition schließt also die Verursachung eines Tumors durch ionisierende Strahlen nicht nur nicht aus, sondern erhöht durch eine drastische Absenkung der Verdoppelungsdosis sogar die Wahrscheinlichkeit einer Auslösung erheblich, z.T. um mehr als eine Größenordnung. In diesem Stadium der Tumorentwicklung kommt wohl bereits der natürlichen und zivilisatorischen Strahlenbelastung eine wesentlich Rolle in der endgültigen Auslösung der bösartigen Geschwulst zu.

Es ist deshalb nicht von der Hand zu weisen, dass die Verdoppelungsdosis in diesen Fällen in der Größenordnung der kumulativen natürlichen Strahlenbelastung über zwei bis drei Jahrzehnte liegt. Dies erklärte dann auch zusätzlich, warum aus den bisherigen epidemiologischen Untersuchungen so wenig Hinweise auf die Verdoppelungsdosis vorliegen. Es verbleiben wohl nur relativ wenige Fälle, die sich nicht bereits aufgrund der natürlichen Strahlenbelastung manifestieren. Bereits geringfügige Unterschiede in der natürlichen und medizinischen Strahlenbelastung in den beobachteten Gruppen verwischen den Effekt einer zusätzlichen beruflichen oder sonstigen Strahlenbelastung und eine über die natürliche Strahlenbelastung deutlich hinausgehende Strahlenbelastung, die bei Krebsarten anderer Organe die Induzierbarkeit durch ionisierende Strahlen erst deutlich macht, vermag hier keine vergleichbare Steigerung der Krebshäufigkeit hervorzurufen. Bei den üblichen epidemiologischen Auswertungen fehlt dann der quantitative Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung.

Bei vorliegender genetischer Prädisposition hat die promovierende Wirkung der ionisierenden Strahlung auch zur Folge, dass eine schicksalhaft mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens auftretende Erkrankung sich bereits in einem früheren Lebensalter manifestiert. Bei den üblichen epidemiologischen Studien über die Wirkung der ionisierenden Strahlen wird dieser Aspekt nicht erfasst.

Die Beurteilung des beruflichen Zusammenhangs wird aber unzulässig verkürzt, wenn lediglich eine Einwirkung ionisierender Strahlung als Ursache eines Hodenkrebses ins Auge gefasst wird. Vielmehr ist zu prüfen, ob es nicht auch andere berufliche Belastungen gibt, die mit einer gesteigerten Häufigkeit von Hodenkrebs einhergehen. Hodentumore sind insgesamt zwar relativ selten, sie machen nur etwa 1% der bösartigen Geschwülsten des männlichen Geschlechts aus, aber unter den Tumoren

junger Männer im Alter zwischen 20 und 35 Jahren sind sie die häufigste Krebsart [Bokemeyer et al. 1992], also in einem Alter, in dem Männer typischerweise mitten im Beruf stehen. Deshalb ist immer wieder ein Zusammenhang zwischen Hodenkrebs und der Sparte der Berufsausübung untersucht worden. Aus der breiten Literatur zu diesem Thema werden hier nur die Arbeiten diskutiert, bei denen (aus dem Uranbergbau oder beim Fliegen in großen Höhen) eine Strahlenbelastung relevant ist oder die zum Vergleich mit einer exponierten Berufsgruppe dienen können. Arbeiten, die bereits angeführt worden waren, werden hier nicht nochmals aufgeführt.

Mills et al. [1984] fanden bei Bergleuten eine signifikante um das 2,41fache Erhöhung der Häufigkeit von Erkrankungen an Hodenkrebs. Wie bei einer epidemiologischen Untersuchung in Texas nicht überraschend, waren fast alle mit Arbeiten im Rahmen der Gewinnung von Erdöl und Erdgas beschäftigt. Deshalb wurde von den Autoren auch ein möglicher Zusammenhang im Umgang mit krebsauslösenden oder krebsfördernden Chemikalien gesehen, die in Mineralölen vorkommen.

Solche Zusammenhänge wurden auch in mehreren Studien gesehen, die im militärischen Bereich durchgeführt worden waren. Denn auch unter Soldaten, typischerweise Männer in der für Hodenkrebs kritischen Altersklasse, hat diese Erkrankung immer wieder die Frage eines beruflichen Zusammenhangs entstehen lassen, wobei in den Untersuchungen vor allem zwei besondere Ursachen verfolgt wurden: Chemische Substanzen und der Einfluss des Umgangs mit elektrischen und elektronischen Gerätschaften.

Personal, das auf Flugzeugträgern, in Flughäfen und Werkstätten für Flugzeuge mit der Wartung der Flugzeuge zu tun hatte (Servicetechniker, Konstrukteure und Mechaniker), erkrankte häufiger an Hodenkrebs als das übrige Personal der US Navy und als eine Gruppe der Normalbevölkerung mit dem Beruf als Automobilmechaniker [Garland et al. 1988]. Der SIR⁴ war mit 6,9 gegenüber der Navy und 6,2 gegenüber Angehörigen der Normalbevölkerung hochsignifikant erhöht. Dieser Effekt wurde ebenfalls, wenn auch weniger ausgeprägt für Männer gefunden, die auf kleineren Schiffen Benzin- und Dieselmotoren zu warten hatten. Im Vergleich zu der übrigen Navy betrug die SIR 2,9, gegenüber Automobilmechanikern aus der Normalbevölkerung 2,6, wiederum ein hochsignifikanter Befund. Hierbei geht es wohl weniger um Folgen einer Exposition gegenüber von Flugbenzin, vielleicht noch nicht einmal gegenüber den Treibstoffen, mit denen die Motoren betrieben werden, sondern um eine Belastung durch die zahlreichen chemischen Stoffe, die eine solche Tätigkeit begleiten, oder durch den Umgang mit elektrischen Hilfsmitteln.

⁴ SIR (**S**tandardized **I**ncident **R**atio): Verhältnis der Anzahl beobachteter Fälle zu der Zahl der aus einer nach Alter und Geschlecht standardisierten Vergleichspopulation zu erwartenden Fälle für das Auftreten einer Krankheit.

Eine Studie unter den Soldaten der britischen Luftwaffe ergab eine hochsignifikante Häufung von Hodenkrebs auch im Vergleich zur Normalbevölkerung [Foley et al. 1995]. Die Häufung betrug mehr als das Vierfache. Sie war in Übereinstimmung mit einer amerikanischen Untersuchung [Garland et al. 1988] besonders ausgeprägt bei Personal, das mit Flugzeugen Umgang hatte. Die Autoren vermuteten als Ursache dieses Befundes chemische krebsauslösende Substanzen.

Soldaten, die elektronische Geräte zu reparieren hatten, sowie solche, die elektrische und mechanische Gerätschaften zu reparieren hatten, zeigten eine signifikant erhöhte Häufigkeit von Hodenkrebs [Knocke et al. 1998]. Der Vergleich erfolgte mit anderen Soldaten, gibt also lediglich einen Hinweis auf eine möglicherweise besonders belastete Untergruppe.

Ein beruflicher Umgang mit sehr niederfrequenten elektrischen Feldern war ebenfalls mit einer z.T. signifikanten Häufung von Hodenkrebs assoziiert [Stenlund und Floderus 1997].

Herr Dr. Ahlendorf von der Radiologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena informierte darüber, dass es sich bei den in seiner Klinik behandelten Patienten mit Hodenkrebs fast immer um Beschäftigte der SDAG Wismut gehandelt habe [Ahlendorf 1990]. Zu den Auffälligkeiten seiner Patienten gehörte auch, dass es sich bei 150 von 209 Patienten um Seminome handelte. Diese Häufigkeit von 72 Prozent gehört ebenso zu den Besonderheiten, wenn man sie mit den 34-55 Prozent im internationalen Schrifttum vergleicht [Kuhn und Douglas 1972], wie die Tatsache, dass keine Assoziation mit Kryptorchismus zu beobachten war, der sonst mit einer Häufigkeit von 20 Prozent dem Seminom vorhergeht.

Knight et al. [1996] fanden nur bei wenigen Berufen einen auffälligen Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von Hodenkrebs, den deutlichsten unter Bergleuten. Sie fanden bei diesem Beruf eine signifikante über zwölfwache Häufung von Hodenkrebs. Dabei waren die Fälle histologisch Nichtseminomen zuzuordnen. Die Autoren vermuten, dass sich diese Tumorform aus einem Seminom entwickelt hatte und dies zusätzlich durch die Arbeitsbedingungen gefördert worden war. Über eine besondere Strahlenbelastung dieser Bergleute wird nicht berichtet. Allerdings dürften sie in Ontario, wo die Untersuchung durchgeführt worden war, neben den sonst für diesen Beruf üblichen Expositionen aus geologischen Gründen eher einer überdurchschnittlichen natürlichen Strahlenbelastung ausgesetzt gewesen sein.

Abschließend sei festgehalten, dass es sich hierbei um rein deskriptive Statistiken handelt. Insbesondere fehlen im Gegensatz zur schädigenden Wirkung ionisierender Strahlen und mancher Chemikalien auf das Erbgut einer Zelle für die Auswirkung anderer Belastungen plausible Hypothesen, wie Ursache und Wirkung nach dem heutigen Wissensstand miteinander verknüpft sind.

Zusammenfassung

Häufig findet sich die Anschauung, Hodenkrebs sei nicht durch ionisierende Strahlung induzierbar. Dieser Auffassung wird entgegengetreten.

Zunächst wird erörtert, aus welchen Gründen der epidemiologische Nachweis zusätzlicher Fälle von Hodenkrebs erschwert ist. Sodann werden epidemiologische Untersuchungen auf ein vermehrtes Auftreten von Hodenkrebs nach einer Strahlenbelastung durchgesehen und dabei die Größe des relative risk abgeschätzt.

Bei den Atombombenopfern ist die Auswirkung eines ausgeprägten konkurrierenden Zell-Killingeffektes zu beachten, der quantitativ mit dem bekannten Ausmaß der deterministischen Strahlenwirkung auf das Hodengewebe vereinbar ist. Die Verdoppelungsdosen liegen im Bereich zwischen 300 und 500 mSv und reichen in der niedrigsten Dosisklasse bis zu 13 mSv hinunter. In dieser Spanne finden sich auch die Verdoppelungsdosen, die aus anderen epidemiologischen Untersuchungen sowohl nach Exposition bei einer Strahlentherapie als auch im Beruf abgeleitet werden können.

Literatur

Ahlendorf 1990

Diskussionsbemerkung zu Kuni, H.: Berufliche Strahlenexposition
3. Geraer IPPNW-Forum "Radioaktivität im Niedrigdosisbereich und gesundheitliche Folgen",
Gera, 31.08.1990

Aoyama, T., Futamura, A., Yamamoto, Y., Kato, H., Sugahara, T. 1983

Mortality Study of Japanese Radiological Technologists
In: IAEA, International Atomic Energy Agency
Biological Effects of Low Level Radiation,
Wien, IAEA-SM-266/43

Aristizabal, S., Davis, J.R., Miller, R.C., Moore, M.J., Boone, M.L.M. 1978

Bilateral Primary Germ Cell Testicular Tumours
Cancer 42, 591-597

BEIR V 1990

Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations
Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation
National Academy Press, Washington DC

- Bizzozero, O.J.Jr., Johnson, K.G., Ciocco, A. 1966
Radiation-related Leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964
I. Distribution, Incidence and Appearance Time
N. Engl. J. Med. 274, 1095-1101
- Bokemeyer, C., Harstrick, A., Schöffski, P., Schmoll, H.-J., Poliwoda, H. 1992
Keimzelltumoren des Hodens
Epidemiologische und ätiologische Aspekte
Dtsch. med. Wschr. 117, 1532-1537
- Bokemeyer, C., Schmoll, H.-J., Schöffski, P., Harstrick, A., Bading, M., Poliwoda, H. 1993
Bilateral Testicular Tumours: Prevalence and Clinical Implications
Eur. J. Cancer 29, 874-876
- Collins, D.H., Pugh, R.C.B. (Hrsg.) 1965
The Pathology of Testicular Tumours
E.&S.Livingstone, Edinburgh, London
- Dieckmann, K.P., Boeckmann, W., Brosig, W., Jonas, D., Bauer, H.-W. 1986
Bilateral Testicular Germ Cell Tumors
Report of Nine Cases and Review of the Literature
Cancer 57, 1254-1250
- Foley, S., Middleton, S., Stitson, D., Mahoney, M. 1995
The incidence of Testicular Cancer in Royal Air Force Personnel.
Br. J. Urol. 76, 495-496
- Fordham, M.V.P., Mason, M.D., Blackmore, C., Hendry, W.F., Horwich, A. 1990
Management of the Contralateral Testis in Patients with Testicular Germ Cell Cancer
Brit. J. Urol. 65, 290-293
- Fosså, S., Aass, N. 1989
Cisplatin-based Chemotherapy does not Eliminate the Risk of a Second Testicular Cancer
Brit. J. Urol. 63, 531-534
- Garland, F.C., Gorham, E.D., Garland, C.F., Ducatman, A.M. 1988
Testicular Cancer in US Navy Personnel
Amer. J. Epidemiol. 127, 411-414
- Hay, J.H., Duncan, W., Kerr, G.R. 1984
Subsequent Malignancies in Patients Irradiated for Testicular Tumours
Brit. J. Radiol. 57, 597-602
- Inskip, H., Beral, V., Fraser, P., Booth, M., Coleman, D., Brown, A. 1987
Further Assessment of the Effects of Occupational Radiation Exposure in the United Kingdom
Atomic Energy Authority Mortality Study, Brit. J. Ind. Med. 44, 149-160

- Kendall, G.M., Muirhead, C.R., MacGibbon, B.H., O'Hagen, J.A., Conquest, A.J., Goodill, A.A., Butland, B.K., Fell, T.P., Jackson, D.A., Webb, M.A., Haylock, R.G.E., Thomas, J.M., Silk, T.J. 1992
Mortality and Occupational Exposure to Radiation: First Analysis of the National Registry for Radiation Workers
Brit. Med. J. 304, 220-225
- Knight, J.A., Marrett, L.D., Weir, H.K. 1996
Occupation and Risk of Germ Cell Testicular Cancer by Histologic Type in Ontario
J. Occup. Environ. Med. 1996 Sep;38(9):884-90
- Köhnlein, W., Nußbaum, R.H. 1990
Die neueste Krebsstatistik der Hiroshima-Nagasaki-Überlebenden: Erhöhtes Strahlenrisiko bei Dosen unterhalb 50 cGy (rad); Konsequenzen für den Strahlenschutz
In: Köhnlein, Kuni, Schmitz-Feuerhake (Hrsg.):
Niedrigdosisstrahlung und Gesundheit, Medizinische, rechtliche und technische Aspekte mit dem Schwerpunkt Radon
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, HongKong, Barcelona, 1990, S. 201-214
- Köhnlein, W., Nußbaum, R.H. 1991
Reassessment of Radiogenic Cancer Risk and Mutagenesis at Low Doses of Ionizing Radiation
Adv. Mutag. Res. 3, 53-80
- Kuhn, Ch.K., Douglas, E.J. 1972
Epidemiology
in: Johnson, E.D. (Hrsg.): Testicular Tumors
Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, S. 37 ff.
- Mills, P.K., Newell, G.R., Johnson, D.E. 1984
Testicular Cancer Associated with Employment in Agriculture and Oil and Natural Gas Extraction
Lancet 207-209
- Pierce, D.A., Shimizu, Y., Preston, D.L., Vaeth, M., Mabuchi, K. 1996
Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990
Radiat. Res. 146, 1-27
- RERF 1994
Radiation Effects Research Foundation
LSS Solid Cancer Incidence File TR87DATA.DAT
Erzeugungsdatum 13.09.1994, Hiroshima
- Smithers, D.W. 1976
The Management of Patients with Tumours of the Testis
in: Pugh 1976, S. 409 ff.
- Stenlund, C., Floderus, B. 1997
Occupational Exposure to Magnetic Fields in Relation to Male Breast Cancer and Testicular Cancer: a Swedish Case-control Study
Cancer Causes Control 8, 184-191
- Straume, T. 1995
High-Energy Gamma Rays in Hiroshima and Nagasaki: Implications for Risk and w_R
Health Phys. 69, 954-956

Thompson, D.E., Mabuchi, K., Ron, E., Soda, M., Tokunaga, M., Ochikubo, S., Sugimoto, S., Ikeda, T., Terasaki, M., Izumi, S., Preston, D.L. 1992/1994
Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part II: Solid Tumors, 1958-1987
Technical Report, Hiroshima, 1992, RERF TR 5-92
Radiat. Res. 137, 1994, S17-S67

Tokuoda, S. 1986
Ovarian Neoplasms in Atomic Bomb Survivors
In: Shigematsu, I., Kagan, A. (Eds.) Cancer in Atomic Bomb Survivors
GANN Monograph on Cancer Research No. 32
Japan Scientific Societies Press, Tokyo, S. 179 ff.

UNSCEAR 1988
United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation
1988 Report to the General Assembly, with Annexes
United Nations, New York

Zülch, K.J. 1979
Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System
International Histological Classification of Tumours No. 21
WHO, Genf