

Tumornachsorge und Vorsorge von Spätkomplikationen

Aggressives Lymphom und Hodgkin Lymphom

Die Lymphome, insbesondere die aggressiven Lymphome und das Hodgkin Lymphom, gehören zu den heilbaren Krebsentitäten. Medizinische Fortschritte der vergangenen Jahrzehnte haben zu einem verbesserten Überleben einer substantiellen Anzahl von Patienten geführt. Die Tumornachsorge und Kontrolle von Risikofaktoren für Langzeitkomplikationen bei den überlebenden Patienten wird im nachfolgenden Artikel thematisiert.

+ Les lymphomes, en particulier les lymphomes agressifs et le lymphome de Hodgkin sont parmi les entités de cancer les plus curables. Les progrès médicaux des dernières décennies ont permis d'améliorer la survie d'un nombre important de patients. Le suivi de la tumeur et le contrôle des facteurs de risque de complications de la thérapie à long terme pour les patients survivants est discuté dans l'article suivant.

Die Non Hodgkin Lymphome (NHL) zählen zu den sechs häufigsten Krebsentitäten in der Schweiz mit einer stabilen Inzidenzrate von 12/100 000 Frauen und 17/100 000 Männern in den vergangenen 20 Jahren. Die Mortalitätsrate dieser Erkrankung ist im gleichen Zeitraum sowohl für Frauen (5/100 000 auf 3/100 000), als auch für Männer (7/100 000 auf 5/100 000) gesunken. Die Etablierung von Therapiemodalitäten, wie die autologe Stammzelltransplantation, als auch die Einführung antikörperhaltiger Kombinationstherapien, haben die Überlebensraten, insbesondere des diffus grosszelligen Lymphoms (DLBCL), verbessert.

Deutlich geringer als die Inzidenz der NHL ist in der Schweiz die Inzidenz der Hodgkin-Erkrankung (HL) mit 3.7/100 000 Männern

und 2.7/100 000 Frauen. Die Mortalität konnte in den vergangenen Jahren durch Therapieoptimierungsstudien deutlich gesenkt werden.

Den Überlebenden nach intensiven onkologischen Therapien sollte eine spezifische Nachsorge zukommen, die sich an den Langzeitnebenwirkungen der verabreichten Therapien orientiert. Gleichzeitig ist insbesondere in den ersten Jahren nach Therapieabschluss, das Augenmerk auf die Früherkennung von Krankheitsrückfällen zu richten.

Tumornachsorge

In der Tumornachsorge liegt der Fokus auf der Erkennung von Krankheitsrückfällen. Der optimale Einsatz von bildgebenden Untersuchungen in der Nachsorge von Patienten mit aggressiven Lymphomen nach kurativer Behandlung ist ausserhalb von Studien nicht klar. Sowohl die Empfehlungen verschiedener Organisationen (z.B. NCCN, ESMO) als auch die praktische Handhabung variieren. Oft werden bildgebende Verfahren wie CT und PET-CT in hoher Frequenz eingesetzt (1). In Zeiten steigender Gesundheitsausgaben sollten neben den Kosten auch Strahlenexposition, Kontrastmittelnebenwirkungen und die psychische Belastung für die Patienten gut begründet sein.

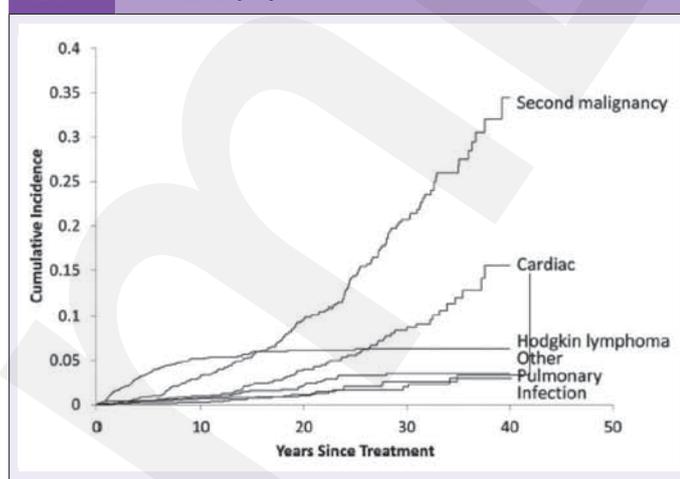
Theoretisch könnte durch häufige CTs in der Nachsorge ein Überlebensvorteil erwartet werden, wenn ein Rückfall in frühen präklinischen Stadien entdeckt würde. Mehrere retrospektive Studien haben aber gezeigt, dass sich die meisten Rückfälle mit klinischen Zeichen, Symptomen und/oder laborchemischen Abnormalitäten ausserhalb der geplanten Nachsorgeuntersuchungen manifestieren. Nur ein kleinerer Anteil wird allein im Rahmen einer Bildgebung entdeckt (1,2).

Die grösste und aktuellste Studie dazu umfasst den Vergleich von 552 Patienten mit DLBCL in kompletter Remission aus einer prospektiv erfassten, multizentrischen, amerikanischen Kohorte mit 222 Patienten einer französischen Datenbank. In der US-Kohorte trat bei 20% der Patienten ein Lymphom-Rezidiv auf; der Grossteil (74%) davon innerhalb der ersten 24 Monate. Bei 64% der Patienten erfolgte die Manifestation und Detektion ausserhalb eines geplanten Nachsorgetermins. 88% der Patienten hatten Symptome, einen auffälligen klinischen Untersuchungsbefund, eine erhöhte LDH oder mehrere dieser Zeichen. Von insgesamt

Dr. med. Martin Fehr, St. Gallen

Dr. med. Felicitas Hitz, St. Gallen

ABB. 1 Kumulative Inzidenz Ursachen-spezifischer Mortalität (11)



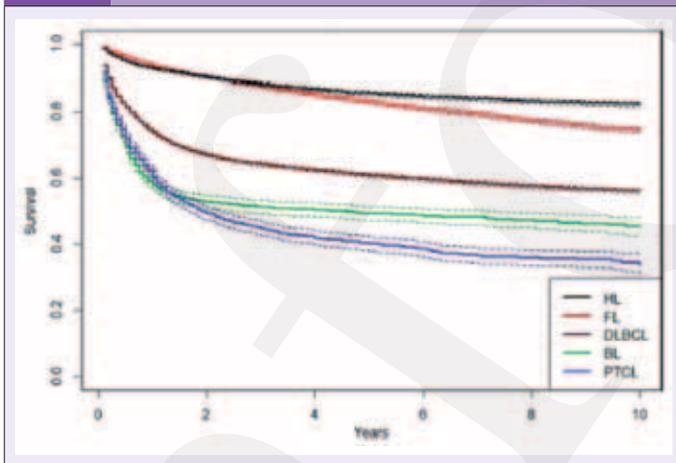
113 Lymphomrezidiven wurden lediglich 13 (davon 9 DLBCL) im asymptomatischen Stadium auf Grund einer geplanten Routinebildgebung entdeckt (1,6% der gesamten Patienten). Das Überleben war statistisch nicht signifikant unterschiedlich, wenn der DLBCL-Rückfall ausserhalb oder bei einer geplanten Routinekontrolle entdeckt wurde. Diese Zahlen wurden mit nur geringsten Abweichungen in der Analyse der französischen Datenbank bestätigt, obwohl bemerkenswerterweise die Nachsorgepläne in den beiden Kohorten nicht identisch waren (3). Vergleichbar grosse Studien bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen sind bisher nicht publiziert worden.

Es ist daher naheliegend in der Nachsorge das Hauptgewicht auf die Anamnese und klinische Untersuchung zu legen. Ebenso ist die Schulung der Patienten in der Erkennung von Symptomen und Zeichen eines Rückfalls mit der Möglichkeit zur raschen Wiedervorstellung wichtig. Die Anzahl der CTs in der Nachsorge kann bei vielen Patienten klein gehalten werden, mit entsprechenden Einsparungen an Strahlenexposition und Kosten, ohne dass der klinische Verlauf signifikant beeinflusst wird. Engmaschige klinische Nachkontrollen erscheinen daher v.a. innerhalb der ersten 2-3 Jahre entsprechend der höchsten Rückfallrate nach Therapieende sinnvoll – so werden z.B. in der aktuellen internationalen REMoDL-B Studie, an der sich auch mehrere SAKK-Zentren beteiligen, 3-monatliche klinische Nachkontrollen für das erste Jahr, dann 6-monatlich und nur ein Routine-CT 12 Monate nach Therapieabschluss empfohlen. Routine-PET-CTs haben in der Nachsorge von DLBCL und HL keinen Evidenz-basierten Stellenwert und werden in den aktuellen ESMO Guidelines für keine der beiden Entitäten empfohlen (4,5) (Abb. 2).

Krankheitsvorsorge nach kurativer Lymphom Behandlung

Eine Person wird ab der Diagnose bis zu ihrem Lebensende als überlebender Krebserkrankter bezeichnet, so die Definition der US National Coalition for Cancer Survivorship. Diese Langzeitüberlebenden sind einem erhöhten Risiko für Spätschäden der Lymphom

ABB. 2 Lymphomspezifische Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Lymphomsubtyp (12)



Behandlung ausgesetzt. Dazu gehören in erster Linie Zweitmaligome und kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Spätfolgen überwiegen als Todesursache im zweiten Jahrzehnt nach Therapieende gegenüber der initialen Lymphom Erkrankung (Abb. 1).

Mammakarzinom

Das HL als auch das Primär Mediastinale Lymphom werden zu einem hohen Anteil mit einer kurativen Radio-Chemotherapie versorgt. Es gilt zu beachten, dass die heute vorliegenden Daten zu Zweitkarzinomen auf Strahlentherapietechniken und Dosierungen aus den 70er und 80er Jahren beruhen. Viele Studien basieren auf den Erkenntnissen nach Bestrahlung von HL, können aber bei vergleichbarer Strahlendosis auf NHL übertragen werden.

Das Risiko eines Mammakarzinoms nach supradiaphragmaler Radiotherapie ist während der Menarche maximal, bis zum 40. Lebensjahr abnehmend, aber immer noch deutlich erhöht. Ein geringeres Mammakarzinom Risiko besteht für Frauen mit mediastinaler Bestrahlung ab 40 Jahren. Das kumulative Risiko der Entstehung eines Mammakarzinoms erreicht 20–40 Jahre nach Bestrahlung einen Maximalwert (6) (Tab. 1).

TAB. 1 Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms in Abhängigkeit von Alter und Therapie (6)

Alter bei erster supradiaphragmaler RT (Jahre)	Nur supradiaphragmale RT						Supradiaphragmale RT plus alkylierende CT und/oder Becken-RT					
	beobachtet	erwartet	SIR	95% KI*	AER	95% KI*	beobachtet	erwartet	SIR	95% KI*	AER	95% KI*
0–9	0	0.1	0.0	0.0 bis 63.4	-1.3	-1.3 bis 80.0	1	0.1	16.8	0.4 bis 93.7	26.4	-1.0 bis 155.0
10–14	11	0.5	21.2	10.6 bis 38.0	77.6	36.8 bis 141.9	12	0.5	24.7	12.8 bis 43.2	59.5	29.5 bis 105.7
15–19	45	3.1	14.5	10.6 bis 19.4	60.5	42.9 bis 82.5	56	3.7	15.0	11.3 bis 19.4	56.8	41.9 bis 74.9
20–24	48	6.8	7.0	5.2 bis 9.3	43.2	30.0 bis 59.6	37	8.9	4.2	2.9 bis 5.8	20.8	12.7 bis 31.1
25–29	30	7.8	3.9	2.6 bis 5.5	29.5	16.6 bis 46.6	33	10.9	3.0	2.1 bis 4.3	19.2	10.3 bis 30.7
30–35	28	8.6	3.3	2.2 bis 4.7	33.8	17.4 bis 55.5	23	12.4	1.9	1.2 bis 2.8	11.5	2.3 bis 23.9
P Heterogenität			< .001		< .013				< .001		< .001	

Abkürzungen: AER, absolutes zusätzliches Risiko bei 10000; CT, Chemotherapie; RT, Radiotherapie; SIR, Standard Inzidenz-Ratio; * Alle SIR und AER mit Konfidenzintervall (KI), die 1.0 nicht einschliessen sind signifikant, P < 0.001

Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie



für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- ▶ Endlich eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.
- ▶ Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.
- ▶ Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht. (Die Herausgeber)

info@onkologie

Ich möchte keine Zeitschrift «info@onkologie» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr) für Fr. 80.–

Weitere Fachzeitschriften vom Aerzteverlag medinfo:

Bitte senden Sie mir auch ein Exemplar von:



der informierte arzt



info@herz+gefäss



info@gynäkologie



la gazette médicale/
info@gériatrie

Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____

Bitte faxen: 044 915 70 89 oder senden an:

Aerzteverlag **medinfo** AG
Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch
info@medinfo-verlag.ch

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt für Frauen 8–10 Jahre nach abgeschlossener Radiotherapie oder ab dem 40. Lebensjahr eine jährliche Screening Untersuchung. Für Frauen die vor dem 30. Lebensjahr bestrahlt wurden, ist ein MRI der Brust in Kombination mit einer Mammographie empfohlen. Werden beide Screening Modalitäten durchgeführt wird eine Sensitivität von 94% erreicht (7).

Myelodysplastisches Syndrom und akute Leukämie

Alkylantien und Topoisomerasehemmer II haben ein leukämogenes Potential. Beide Substanzen werden in Behandlungskonzepten für fortgeschrittene HL und NHL verwendet. Insbesondere das für fortgeschrittene HL eingesetzte BEACOPP Schema hat ein kumulatives Risiko über 10 Jahre für die Bildung einer AML/MDS von 2.2% bis 3.2% (8). Der Krankheitsverlauf einer Therapie-assoziierten Leukämie ist mit alleiniger Chemotherapie ohne allogene Transplantation sehr ungünstig.

Kardiovaskuläre Risiken

Wie das Risiko der Mammakarzinom Entstehung ist auch das Vorkommen von kardiovaskulären Erkrankungen abhängig von der applizierten Strahlendosis. Die Komplikationen treten mit einer Latenz von 10 Jahren nach Behandlungsabschluss auf. Die typischerweise anthrazyklinhaltigen Lymphom Therapien sind ein weiteres Risiko für kardiovaskuläre Langzeitschäden am Herz. Das Risiko steigt mit der kumulativen Anthrazyklindosis und ist ab > 240mg/m² deutlich erhöht. Eine schwere Herzinsuffizienz ist bei einer kumulativen Doxorubicindosis von 300 mg/m² in 1–2% der Patienten zu erwarten, mit langsam steigendem Risiko und folgt ab 450–550 mg/m² einem exponentiellen Anstieg. Es wird daher empfohlen eine Doxorubicindosis von 500 mg/m² nicht zu überschreiten. Die Patienten präsentieren sich meist mit Kardiomyopathien, deren Verlauf im Gegensatz zu ischämischen Herzerkrankungen deutlich ungünstiger ist. Auf die Kontrolle und Behandlung von kardio-vaskulären Risikofaktoren wie Hypertonus, Hypercholesterinämie und Nikotinkonsum ist daher besonders zu achten. Das NCCN empfiehlt eine echokardiographische Untersuchung 10 Jahre nach Abschluss der Lymphom Therapie.

Fatigue

Langzeitnebenwirkungen von intensiven Behandlungen, wie beispielsweise Fatigue, Depressionen, Störungen der Sexualfunktion und hormonelle Veränderungen mit negativem Einfluss auf die Lebensqualität, werden in der Nachsorge allgemein unterschätzt. Exemplarisch wird in diesem Artikel auf Fatigue, eine vielschichtige körperliche und mentale Ermüdbarkeit, als Folge von Tumor-erkrankung und deren Behandlung eingegangen. In einer auf validierten Fragebögen basierenden Untersuchung an Überlebenden mit NHL wurden 5 Fragen zu physischer Ermüdbarkeit und 5 Fragen zu mentaler Ermüdung erhoben. Die Auswertung zeigte unter Berücksichtigung der Komorbiditäten eine Fatigue bei 6 von 10 NHL behandelten Patienten. Die Symptomatik war bei der Hälfte der Patienten über Jahre anhaltend und in ihrer Ausprägung über die Zeit nahezu unverändert (9).

Prospektive Untersuchungen an ehemaligen HL Patienten ergaben eine ausgeprägte Fatigue in 15–25% der ehemaligen HL Erkrankten unabhängig vom Krankheitsstadium und der Therapie (10). Die Ursache der Fatigue ist weitgehend unklar und therapeutische Ansätze sind daher schwierig zu definieren.

Fragen zur Lebensqualität werden in der Regel im Rahmen der Sprechstunden zur Nachsorgeuntersuchung selten oder nur ober-

flächlich angesprochen. Diesem Defizit begegnet ein Angebot der Krebsliga, das noch in der Pilotphase steckt, und Menschen beim Übergang von der aktiven Therapie in die Nachsorge begleitet und für die genannten Bereiche der Lebensqualität eine Beratung anbietet.

Dr. med. Martin Fehr,
Dr. med. Felicitas Hitz

Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
felicitas.hitz@kssg.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Abel GA et al. High rates of surveillance imaging for treated diffuse large B-cell lymphoma: findings from a large national database. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1113-6
2. El-Galaly TC et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2014;89:575-80
3. Thompson CA et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3506-12
4. Eichengraber DA et al. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol (Supplement 3)* 2014;iii70 – iii75
5. Tilly H et al. Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol (Supplement 7)* 2012;vii78-vii82
6. Swerdlow AJ et al. Breast Cancer Risk After Supradiaphragmatic Radiotherapy for Hodgkin's Lymphoma in England and Wales: A National Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2745-52
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed September 11, 2014
8. Engert A et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548-54
9. Oerlemans S. et al. A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands *Haematologica* 2013;98:479-86
10. Stefanie Kreissl et al. Fatigue in Hodgkin Lymphoma Patients: Longitudinal Evaluation and Curve Types up to 5 Years *ASH* 2014; Abstract 854
11. Jonathon B et al. Optimal disease surveillance strategies in non-Hodgkin Lymphoma *ASH* 2014; Education, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program
12. Andrea K. Ng Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects *ASH* 2014; Education; cause-specific mortality, Dana-Farber/Harvard Cancer Center

Take-Home Message

- ◆ Die Betreuung von ehemaligen Lymphom Erkrankten richtet sich in den ersten zwei Jahren auf die Erkennung eines Krankheitsrückfalls
- ◆ Die nachfolgenden Jahre sollten auf die Prävention sekundärer, therapie-assoziierten Leiden fokussiert sein
- ◆ Aspekte der Lebensqualität sind in die Anamnese miteinzubeziehen

Messages à retenir

- ◆ Les soins des anciens malades de lymphome est sont dirigé dans les deux premières années à la détection d'une rechute de la maladie
- ◆ Les années suivantes devraient se concentrer à la prévention des conditions secondaires associées au traitement
- ◆ les aspects de qualité de vie doivent être inclus dans l'anamnèse