

Das Lymphom ist weg – und jetzt?

Ziele in der Nachsorge

Die Behandlung der meisten malignen Lymphome hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, sodass vielen Betroffenen eine Heilung ermöglicht werden kann. Nach Abschluss der Therapien hat die Nachsorge nicht mehr nur den Zweck, ein Rezidiv, sondern auch relevante Spättoxizitäten zu erkennen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über diese unterschiedlichen Aspekte.

THILO ZANDER



Thilo Zander

Der Begriff Nachsorge impliziert eine ärztliche Empathie, die mehr umfasst als die Untersuchungen, die im Englischen als «Follow-up» bezeichnet werden. Es geht nicht nur um das Nachverfolgen der applizierten Therapieschritte, sondern auch um die Sorge um die Patienten. Patienten mit Lymphomen sind oft jung. Nachhaltige Eindrücke entstehen durch Hospitalisationen, Beschwerden nach Operationen, Nebenwirkungen der Chemotherapie wie Übelkeit, Erbrechen, Fieberepisoden und Haarausfall.

Ein Blick in die Guidelines

Die European Society of Medical Oncology (ESMO) empfiehlt beispielsweise zur Nachkontrolle des diffus grosszelligen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) computertomografische Kontrollen nach 6, 12 und 24 Monaten. In den amerikanischen NCCN-Guidelines wird nur sehr allgemein von einem «Follow-up» alle 3 bis 6 Monate gesprochen. Interessanterweise wird vonseiten der ESMO als Evidenzlevel lediglich «V, D» angegeben. Dies ist der niedrigste Empfehlungsgrad und entspricht letztlich nur Expertenmeinungen und Fallberichten. Aber gibt es Daten dazu?

Aus mehreren Gründen ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Liedke et al. (1) erwähnenswert, welche die Bedeutung von regelmässigen CT-Kontrollen

in der Nachsorge aggressiver NHL mittels einer retrospektiven Analyse untersucht:

Bei nur 22% der Patienten führt ein pathologischer Befund der Bildgebung zur Diagnose des Rückfalls (Gruppe 1). Die grosse Mehrheit wurde allein aufgrund klinischer Auffälligkeiten erkannt (Gruppe 2). Die beobachteten Symptome und klinischen Befunde sind in *Abbildung 1* zusammengefasst.

In der Analyse des medianen 5-Jahres-Überlebens fand sich ein Vorteil für die Patienten der Gruppe 1, bei denen das Rezidiv mittels regelmässiger computertomografischer Nachkontrollen entdeckt wurde (54% versus 43%). Dieses zunächst überraschende Ergebnis sollte aber kritisch gesehen werden. Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Analyse, zum anderen lohnt sich ein Blick auf den sogenannten «second-line age adjusted IPI» (sAAIPI). Die Autoren haben mit Beginn der Zweitlinien-Chemotherapie erneut diesen altersangepassten Risikoscore IPI bestimmt. In Gruppe 1 konnten insgesamt 79% der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden. In Gruppe 2 war dies nur bei 39% der Patienten der Fall. Dies widerspiegelt deutlich den biologisch eher günstigeren Verlauf dieser Patienten in der Gruppe 1 und erklärt gut die Unterschiede bezüglich des 5-Jahres-Überlebens. Mit der Durchführung der Computertomografien dürfte das eher weniger zu tun haben.

Schaden Computertomografien?

Die Einführung der Computertomografen hat die diagnostische Radiologie revolutioniert und einen faszinierenden Blick in den menschlichen Körper inklusive seiner Erkrankungen ermöglicht. Seitdem diese Technik weitverbreitet ist und grosszügig eingesetzt wird, stellt sich immer mehr die Frage nach hervorgerufenen Schäden bei höheren Strahlendosen. Ein interessanter Reviewartikel von Brenner et al. (2) geht

ABSTRACT

The lymphoma has gone - what now?

In the past years, therapy of malignant lymphomas has become widely successful. A relevant part of the patients can be cured. Follow-up care after the end of chemotherapy should be able to detect relapses and second neoplasias as well as toxicities occurring later in the clinical course. This article reviews some of the aspects.

Keywords: follow-up care after malignant lymphoma.

dieser Frage nach. In *Abbildung 2* ist beispielhaft dargestellt, wie eine einzige CT des Abdomens altersabhängig das Risiko beeinflusst, im weiteren Verlauf des Lebens eine Krebserkrankung zu entwickeln. Die Autoren kommen zum Schluss, dass wahrscheinlich 1,5% bis 2% der Krebserkrankungen aufgrund (überflüssiger) Computertomografien bedingt sind.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Smith-Bindman et al. (3). Sie sind der Frage nachgegangen, wie viele Computertomografien zu einer strahleninduzierten Krebserkrankung führen. Da die meist jüngeren Patienten schon während des Stagings und der Evaluation des Therapieerfolgs mehrere CT-Untersuchungen durchlaufen, sind diese Daten wichtig (*Tabelle 1*).

Von besonderer klinischer Bedeutung sind die betroffenen Patientinnen im Alter von 20 Jahren oder jünger. Dabei führen beispielweise bereits 380 CT des Thorax zu einer Krebserkrankung bei Frauen (wohl am ehesten zu einem Mammakarzinom). Mit zunehmendem Alter nimmt die Bedeutung der Strahlenbelastung merklich ab.

Wahrnehmung der Patienten

Patienten empfinden die sich wiederholenden Computertomografien sehr unterschiedlich. Meist werden diese intensiven Nachkontrollen als psychische Belastung wahrgenommen. Mit Abschluss der Tumorbehandlung werden die Betroffenen häufig mit belastenden Unsicherheiten zurückgelassen. Dazu gehören die Angst vor einem Rezidiv und die Ungewissheit bezüglich des Behandlungseffekts. Insgesamt ist die Angst bei Krebsüberlebenden stärker ausgeprägt als in der durchschnittlichen Bevölkerung. Eine norwegische Studie fand entsprechend einer üblichen Skala Angstzustände bei 14,5 % der Überlebenden eines Non-Hodgkin-Lymphoms, während dieser Wert bei der norwegischen Normalbevölkerung nur bei 3% lag (4) (*Abbildung 4*).

Thompson et al. (5) haben diesbezüglich systematische Interviews in einer Observationsstudie durchgeführt und konnten Verlaufs-CTs als Mitursache einer signifikant erhöhten Ängstlichkeit identifizieren. Patienten bezeichneten die Untersu-

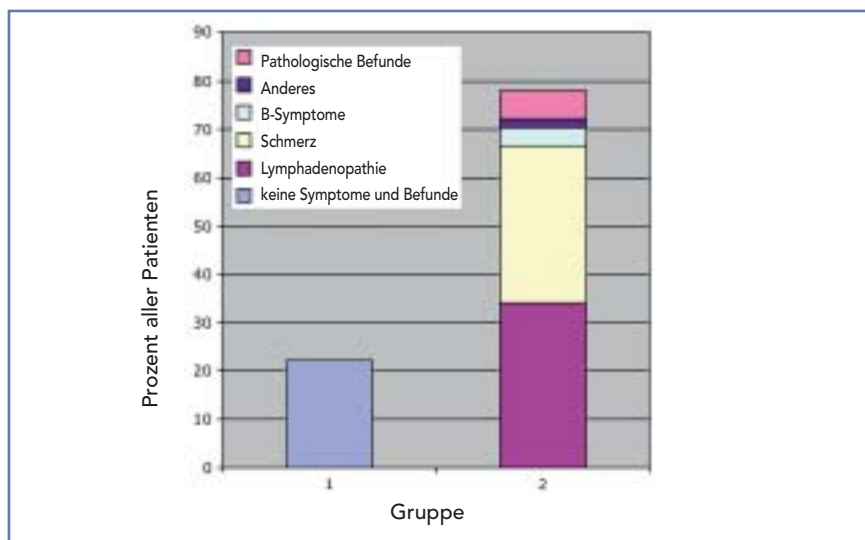


Abbildung 1: Symptome und klinische Befunde beim Rezidiv eines NHL nach (1)

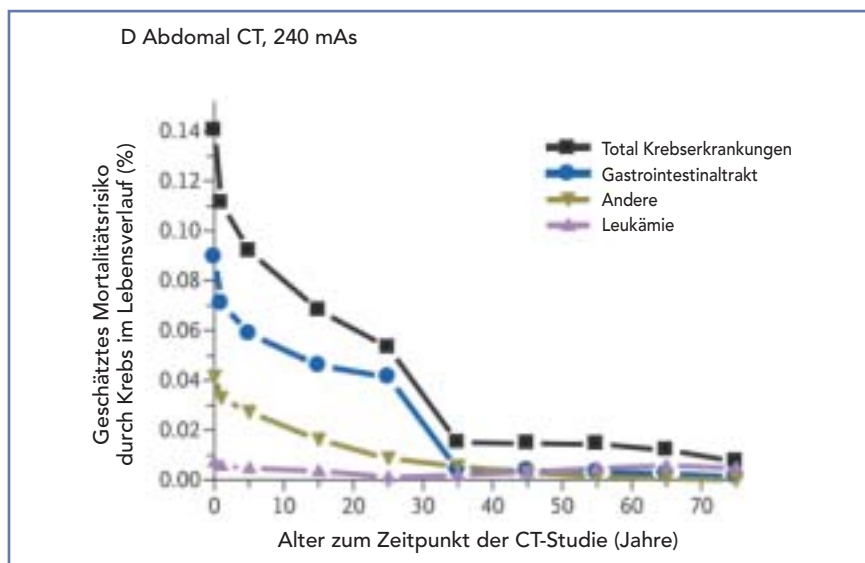


Abbildung 2: Das Risiko, im Lauf des Lebens aufgrund einer einzigen CT des Abdomens eine Krebserkrankung zu entwickeln, ist vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung abhängig nach (2).

chungen als «terrorisierend», «scan-itis» oder «ganz andere Art von Angst». Wenig überraschend war, dass auch eine schlechte Arzt-Patienten-Beziehung und ein schon einmal erlebter Rückfall zu vermehrter Besorgnis führten.

Relevante Spättoxizitäten

Die erstaunliche Verbesserung der Überlebensraten bei der Behandlung von Patienten mit malignen Lymphomen begründet die Sorge um mögliche Langzeitnebenwirkungen der eingesetzten Therapie. Dies ist besonders gut bei Morbus-Hodgkin-Patienten dokumentiert. Aleman et al. (6) zeigen in ihrer Arbeit, wie bei diesen mit Zunahme der Nachbeobachtungszeit das kumulative Risiko, an einer anderen Krankheit (Zweitneoplasie, kardiovaskuläre Erkrankung) zu versterben, deutlich ansteigt. Gut erkennbar ist, dass sich nach 15 bis knapp 20 Jahren ein Plateau ausbildet und die

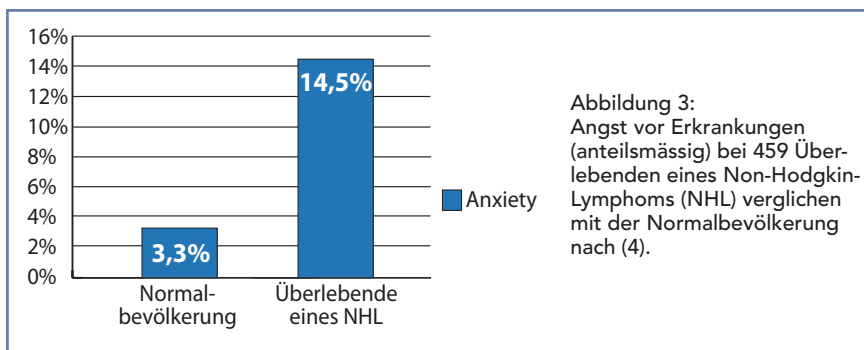
Patienten nicht mehr an Morbus Hodgkin sterben. Nach 20 bis 25 Jahren ist das Risiko, an anderer Ursache als dem M. Hodgkin zu versterben, sogar höher (*Abbildung 4*).

Kardiale und pulmonale Toxizitäten

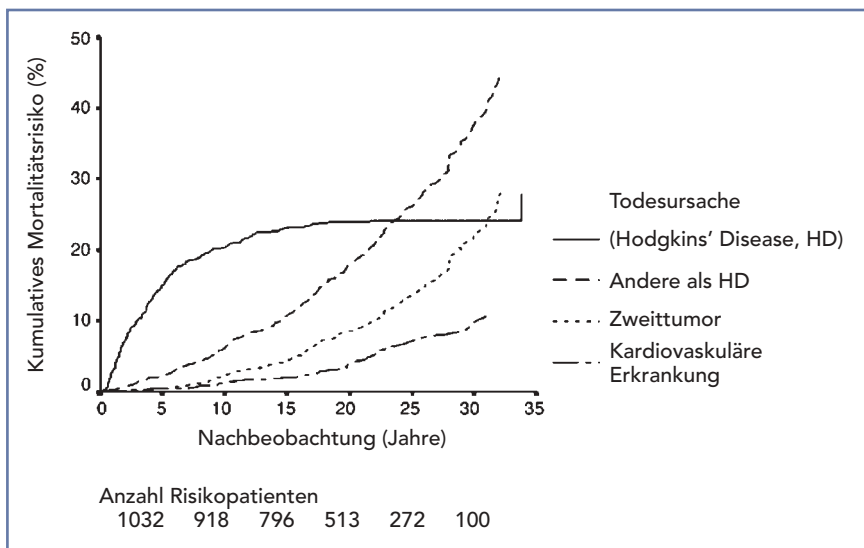
Durch die notwendigen Therapiemassnahmen kann es zu kardialen Funktionsstörungen wie systolische und diastolische Pumpfunktionsstörung bis hin zur manifesten Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, KHK oder Rhythmusstörungen kommen. Hierfür verantwortlich sind zum einen die Anthrazykline, vor allem in Kombination mit Substanzen wie Cylophosphamid, Bleomycin, Etoposid oder Vincristin. Zum anderen ist auch die Mitbestrahlung des Herzens als Risikofaktor für eine KHK zu nennen. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus und Hypertonie, aber auch das Geschlecht (weiblich) und das

Anzahl Patienten, median (in Klammer: interquartile Bandbreite)						
Anatomischer Bereich, Art der CT-Untersuchung	Alter: 20 Jahre		Alter: 40 Jahre		Alter: 60 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Kopf und Hals						
Routine Kopf	4360 (3290-5110)	7350 (5540-8620)	8100 (6110-9500)	11080 (8350-12990)	12250 (9230-14360)	14680 (11070-14680)
Routine Halsbereich/HWS	2390 (1640-3540)	4020 (2770-5970)	4430 (3050-6580)	6058 (4170-8990)	6700 (4620-9940)	8030 (5530-8030)
Verdacht auf Schlaganfall	660 (460-980)	1120 (770-1650)	1230 (850-1820)	1682 (1170-2490)	1860 (1290-2750)	2230 (1550-2230)
Brust						
Routine Thorax, kein Kontrastmittel	390 (290-630)	1040 (770-1670)	720 (540-1160)	1566 (1170-2520)	1090 (820-1760)	2080 (1550-2080)
Routine Thorax mit Kontrastmittel	380 (270-650)	1020 (710-1740)	720 (500-1210)	1538 (1070-2620)	1070 (750-1830)	2040 (1420-2040)
Verdacht auf Lungenembolie	330 (230-460)	880 (610-1220)	620 (420-850)	1333 (920-1840)	930 (640-1280)	1770 (1220-1770)
Koronarangiogramm	150 (130-230)	390 (350-610)	270 (250-420)	595 (540-920)	420 (370-640)	790 (710-790)
Abdomen und Becken						
Routine Abdomen und Becken, kein Kontrastmittel	500 (380-770)	660 (510-1024)	930 (710-1430)	1002 (770-1540)	1400 (1080-2160)	1330 (1020-1330)
Routine Abdomen und Becken, mit Kontrastmittel	470 (380-700)	620 (510-930)	870 (710-1300)	942 (770-1400)	1320 (1080-1960)	1250 (1020-1250)
Abdomen und Becken Multiphase	250 (180-370)	330 (240-490)	460 (330-680)	498 (360-730)	700 (500-1030)	660 (480-660)
Verdacht auf Aneurysma oder Aortendissektion	320 (210-390)	420 (280-510)	590 (390-710)	636 (420-770)	890 (580-1080)	840 (550-840)

Tabelle 1: Anzahl von Computertomografien bei verschiedenen Indikationen, welche zu 1 strahleninduzierten Krebserkrankung führen nach (3). Beispiel: 380 CTs des Thorax bei 20-jährigen Frauen führen zu 1 neuen Krebserkrankung.



Inzidenz Bleomycin-assoziiierter Toxizität ist im Wesentlichen abhängig von der gegebenen Gesamtdosis, vom Alter der Patienten, Nierenfunktion, vorbestehenden Lungenerkrankungen, begleitender Radiotherapie und der Kombination mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen. Klinisch äussern sich diese Veränderungen in Dyspnoe, Husten und gelegentlich leichtem Fieber. Die Mehrheit der Patienten zeigt leichtere Symptome, die über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten persistieren. Allerdings werden auch akut progrediente Fälle respiratorischer Insuffizienz beschrieben, die zum Tod des Patienten durch pulmonales Versagen führen kann. Gemäss einem aktuell publizierten Fallbericht könnte die Behandlung mit Imatinib in Fällen von Resistenz gegen Steroide und andere Immunsuppressiva Erfolg versprechend sein (8).



Sekundärneoplasien AML und MDS

Das Risiko für das Auftreten einer sekundären akuten myeloischen Leukämie (AML) ist von verschiedenen Faktoren wie dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und den verwendeten Substanzen abhängig. Sekundäre akute Leukämien und myelodysplastische Syndrome (MDS) treten in der Regel 2 bis 10 Jahre nach Therapie auf. Engert et al. (9) haben die Entwicklung für unterschiedliche beim M. Hodgkin verwendete Chemotherapieschemata gezeigt, welche innerhalb der HD9-Studie verwendet wurden. Auffallend ist, dass das kumulative Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken,

Alter (< 15 und > 65 Jahre). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Optimierung im Management der kardiovaskulären Risikofaktoren im Rahmen der Nachsorge. Das in allen Stadien der Hodgkin-Therapie häufig eingesetzte Zytostatikum

Bleomycin führt nicht selten zu erheblichen Lungenparenchymschädigungen (7). Die Gabe von Bleomycin kann eine dosisabhängige interstitielle Pneumonitis mit Übergang in eine Lungenfibrose induzieren. In seltenen Fällen tritt eine dosisunabhängige, akute Alveolitis auf. Die

unabhängig vom verwendeten Schema ist. Hingegen zeigt sich eine Häufung von AML und MDS bei den intensiv mit BEACOPP-eskaliert-Schema behandelten Patienten (Abbildung 5).

Solide Tumore

Nach einer Analyse von 1449 Patienten in vier aufeinanderfolgenden Studien der Gruppe EORTC lag das relative Sterberisiko, bedingt durch solide Zweitneoplasien, auch 10 und 15 Jahre nach der Primärerkrankung deutlich über dem der Normalbevölkerung, obwohl die Hodgkin-assoziierten Todesfälle stark rückläufig waren (10). In allen Studien mit einem mindestens 15-jährigen Follow-up lag die Inzidenz solider Tumoren zwei- bis dreimal so hoch wie die der Leukämien oder sekundärer Non-Hodgkin-Lymphome. Die Strahlentherapie respektive die kombinierte Therapie stellt den grössten Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären soliden Tumors dar (11). Die Prognose der sekundären soliden Tumore scheint sich nicht von jener der primären Malignome zu unterscheiden.

Non-Hodgkin-Lymphome

Sekundäre Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) treten in der Regel 5 bis 10 Jahre nach der Therapie auf. Die kumulative Inzidenz beträgt zirka 4 bis 5%. Es handelt sich in der Mehrzahl der Fälle um diffuse B-Zell-Lymphome, die häufiger als primäre NHL extranodale Befälle zeigen. Die Prognose der sekundären NHL ist insge-

Organ	Radiotherapie	Chemotherapeutikum
Lunge (Fibrose)	+	Bleo
Herz	++ (KHK)	Anthrazykline (Herzinsuffizienz)
Schilddrüse	++	
Hoden		BEACOPP (Procarbazin, Etopophos)
Ovarien	+	Alkylanzien; 3y nach BEACOPP 50% Ammenorhö (Fertilitätserhaltung); ABVD eher harmlos
Leukämien/MDS	-	++ (Alkylanzien, Etoposid, Anthrazykline)
Zweitkarzinome (Brust!)	+++ (Dosisabhängig)	(+)
Knochen (> 65 J.)	?	+ (Frakturrisiko x 2)
Harnblase		Cyclophosphamid

Tabelle 2: Organschädigungen durch onkologische Therapien

samt ungünstiger als die der primären NHL. Allerdings kann auch hier bei etwa 25% der Patienten ein längerfristiges Überleben mit einer Standardchemotherapie erreicht werden (Tabelle 2). ▲

Dr. med. Thilo Zander
Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16

Quellen:

- Liedtke M, Hamlin PA, et al.: Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 2006; 17: 909-913.
- Brenner DJ, Hall EJ.: Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-2284.
- Smith-Bindman R, Lipson J, et al.: Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2078-2086.
- Loge JH, Abrahamsen AF, et al.: Psychological distress after cancer cure: a survey of 459 Hodgkin's disease survivors. *Br J Cancer* 1997; 76: 791-796.
- Thompson CA, Charlson ME, et al.: Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Ann Oncol* 21: 2262-2266.
- Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, et al.: Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431-3439.
- Horning SJ, Adhikari A, et al.: Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 297-305.
- Carnevale-Schianca F, Gallo S, et al.: Complete resolution of life-threatening bleomycin-induced pneumonitis after treatment

with imatinib mesylate in a patient with Hodgkin's lymphoma: hope for severe chemotherapy-induced toxicity? *J Clin Oncol* 29: e691-693.

9. Engert A, Diehl V, Franklin J 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: 4548-4554.

10. Henry-Amar M, Hayat M, et al.: Causes of death after therapy for early stage Hodgkin's disease entered on EORTC protocols. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1155-1157.

11. Biti G, Cellai E, Magrini SM et al.: Second solid tumors and leukemia after treatment for Hodgkin's disease: an analysis of 1121 patients from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 25-31.

Merkpunkte

Aufgaben in der Nachsorge bei Lymphompatienten:

- ▲ **Vor- und Nachteile** einer Nachsorge mit dem Patienten besprechen und individuellen Nachsorgeplan erstellen.
- ▲ **Rezidiv finden** (weniger Bildgebung ist mehr!)
- ▲ **Spättoxizitäten und Langzeitfolgen** sowohl der Therapie als auch der Nachsorgeuntersuchungen einbeziehen und erfassen; insbesondere der kardiovaskulären Risikofaktoren
- ▲ **Psychosoziale Betreuung.**

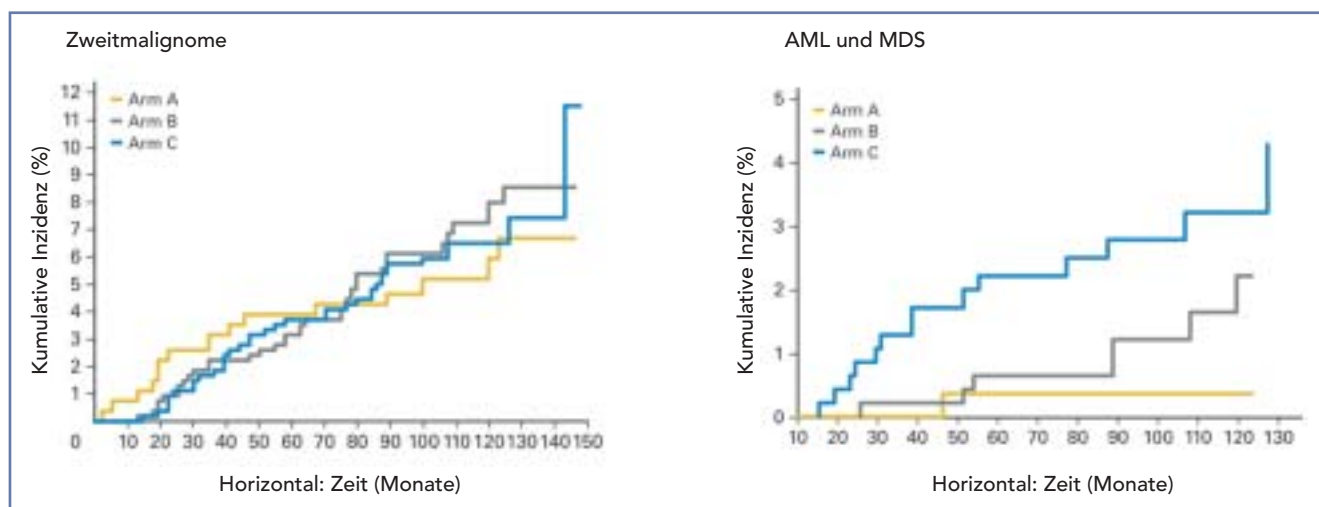


Abbildung 5: Kumulative Inzidenz von Zweitmalignomen und AML/MDS:
Arm A: Behandlung mit ABVD-Schema;
Arm B: Behandlung mit BEACOPP-Schema;
Arm C: Behandlung mit BEACOPP-Schema eskaliert nach (9).