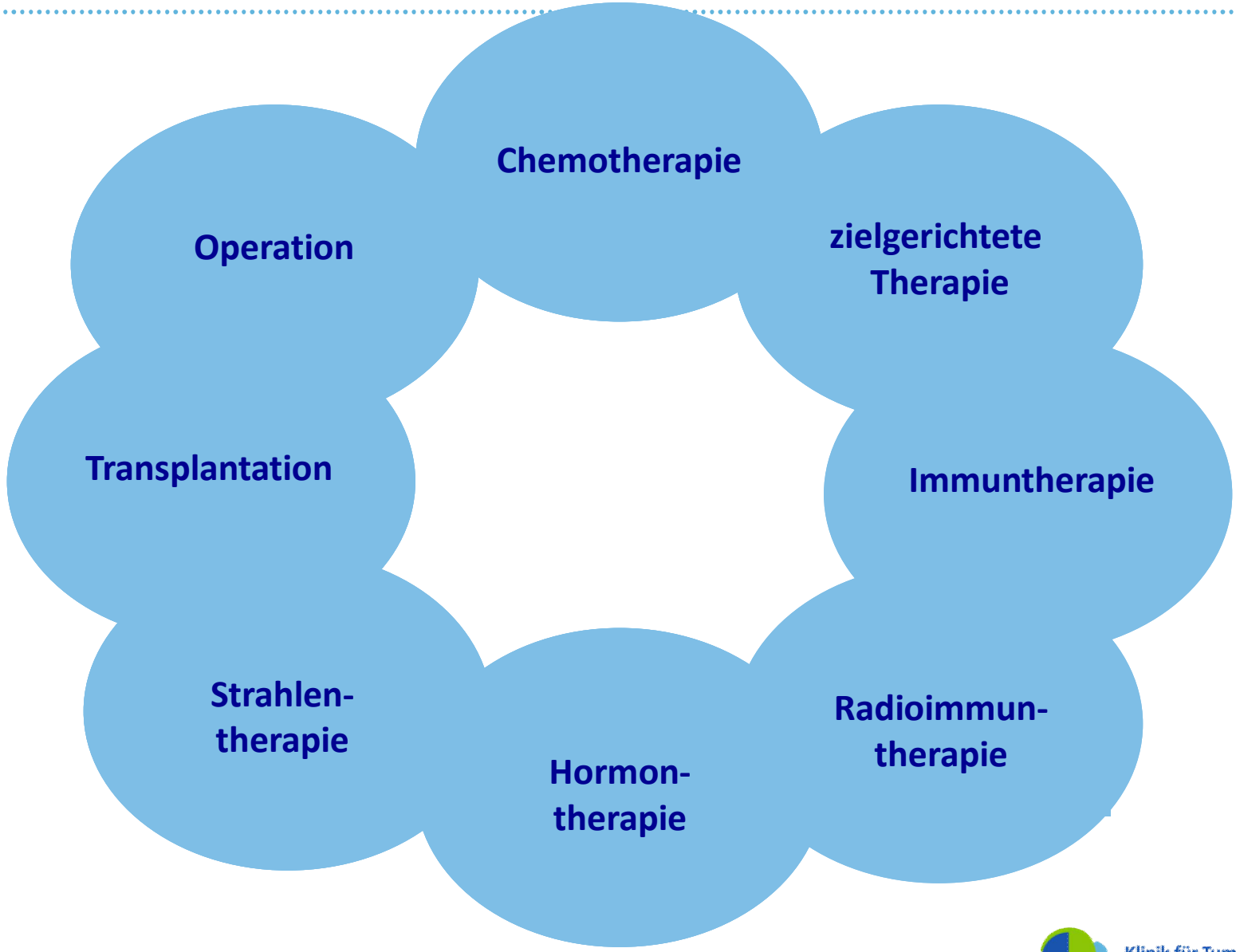
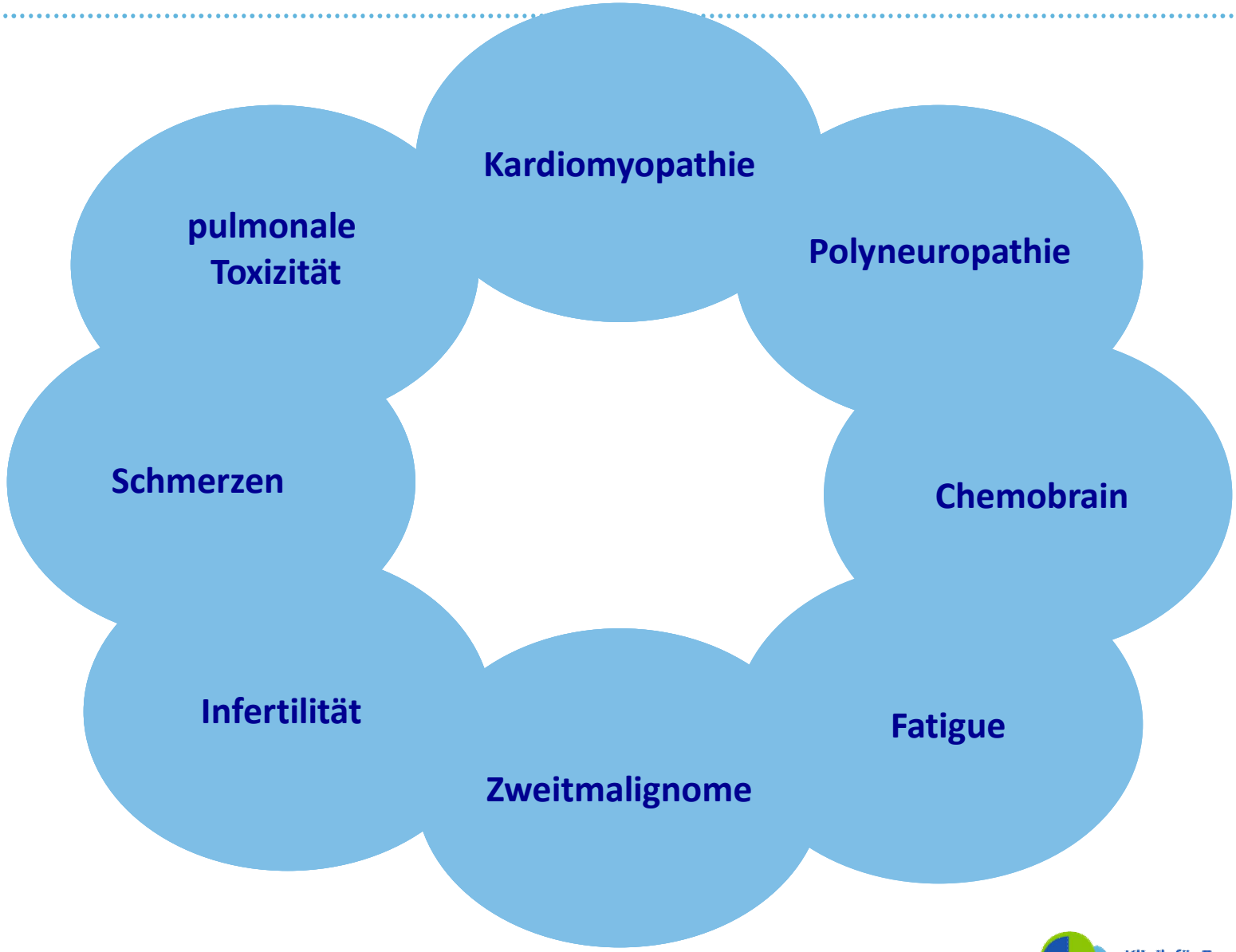
Langzeitfolgen der Therapie – Fertilität Langzeittoxizität Spätfolgen

Georgia Schilling

Klinik für Tumorbiologie

Exzellente Krebsmedizin: umfassend, individuell, menschlich


Chemotherapie
zielgerichtete Therapie
Immuntherapie
Radioimmun-therapie
Hormon-therapie
Strahlen-therapie
Transplantation
Operation


Kardiomyopathie
pulmonale Toxizität
Polyneuropathie
Schmerzen
Chemobrain
Infertilität
Fatigue
Zweitmalignome

medizinische, psychologische und soziale Kurz-, Mittel- und Langzeitfolgen

Akutes Überleben *acute survival* erstes Jahr nach Diagnose und Primärtherapie	Mittleres Überleben *extended survival* zweites bis drittes Jahr nach Diagnose und Primärtherapie	Langzeit-Überleben *permanent survival* drittes Jahr nach Primärtherapie bis zum Lebensende

Vielzahl unterschiedlicher Belastungsfaktoren

→ Patient →

→ Partner und Familie & soziales Umfeld →

Mullan, N Engl J Med 1985; Bloom, Psycho-Oncology 2002

Definitionen

- Langzeiteffekte: Probleme, die auch 5 Jahre nach der aktiven Behandlung noch bestehen

  (Fatigue, verfrühte Menopause, Ängste)

- Spätfolgen: treten nach der Genesung auf, nach 3-5 Jahren, manchmal auch nach 10-20 Jahren

  (KHK, Zweitmalignome, radiogen induzierte Frakturen)

nicht erfüllte Unterstützungsbedürfnisse

- Unterstützung bei Aktivitäten im Alltag (1-73%)
- Unterstützung bei psychischen Belastungen (12-85%)
- Informationsbedarf (6-93%)
- Unterstützung bei psychosozialen Belastungen (1-89%)
- Unterstützung bei körperlichen Beschwerden (7-89%)
- Unterstützung bei spirituellen Belangen (14-51%)
- Unterstützung bei der Arzt-Patient-Kommunikation (2-57%)
- Unterstützung bei sexuellen Beschwerden (33-63%)

Harrison et al., Supportive Care in Cancer, 2009

Cancer Survivor

- 53% berichteten über Gesundheitsprobleme
- 49% über nicht-medizinische Probleme

Wolff et al., Proc Am Soc Clin Oncol, 2005

strahlentherapieinduzierte Spätkomplikationen

- RHID = radiation induced heart diseases (asymptomatische Schäden am Myokard oder Reizleitungsssytem bis hin zu konstriktiver Perikarditis oder letalem strahleninduziertem Koronarsyndrom)
- GI-Trakt: Fisteln, Strikturen, SH-Entzündungen, Ulzerationen, verminderte Speichelproduktion, Obstruktion, Motilitätssörungen
- Hauttumoren
- Kieferosteonekrose
- SMART = stroke like migraine attacks after radiation therapy
- kognitive Einschränkungen

Langzeitfolgen nach Resektionen

- GI-Trakt: Malabsorption, Anämie, Dumping-Syndrome, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Reflux
- kosmetische Probleme
- Stomata
- Funktionseinschränkung nach Amputationen
- Phantomschmerzen

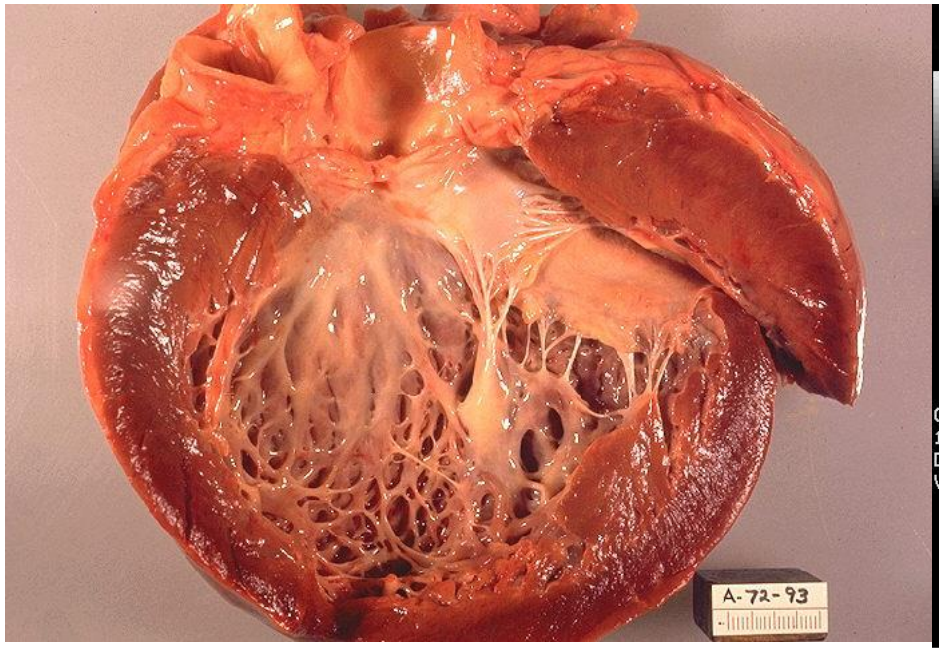
körperliche Langzeitfolgen nach systemischer Therapie

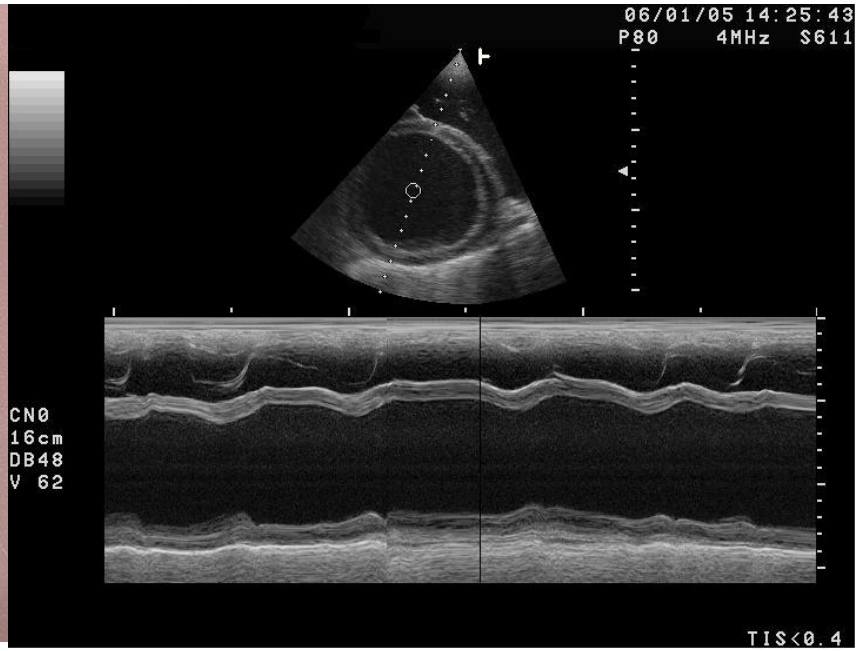
Kardiotoxizität	Anthrazykline, Fluoropyrimidine, Taxane Radiatio Trastuzumab
Lungentoxizität	Bleomycin, Busulfan, Gefitinib Radiatio
Neurotoxizität	Platinderivate, Taxane, Vincaalkaloide IMIDs, Proteasomeninhibitoren
chronische GvHD	allogene KMT

neurologische Langzeitfolgen

- Leukenzephalopathie
- sensorische Neuropathie
- motorische Neuropathie
- Schwindel
- Enzephalopathie mit Krampfanfällen
- Tremor
- Demenz
- Myelopathie
- Muskelkrämpfe

Kardiotoxizität





Kardiotoxizität - Zahlen, Daten, Fakten

- mediastinale RTx erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen um das 2-7fache
- Anthrazyklin-haltige CTx erhöht das Risiko für kongestives Herzversagen und vaskuläre Erkrankung um das 2-3fache
- nach Anthrazyklin und Radiatio beträgt das 25a kumulative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse 7,9%
- Risiko für eine klinisch relevante Einschränkung der Herzfunktion steigt auch noch nach 20-30 a an

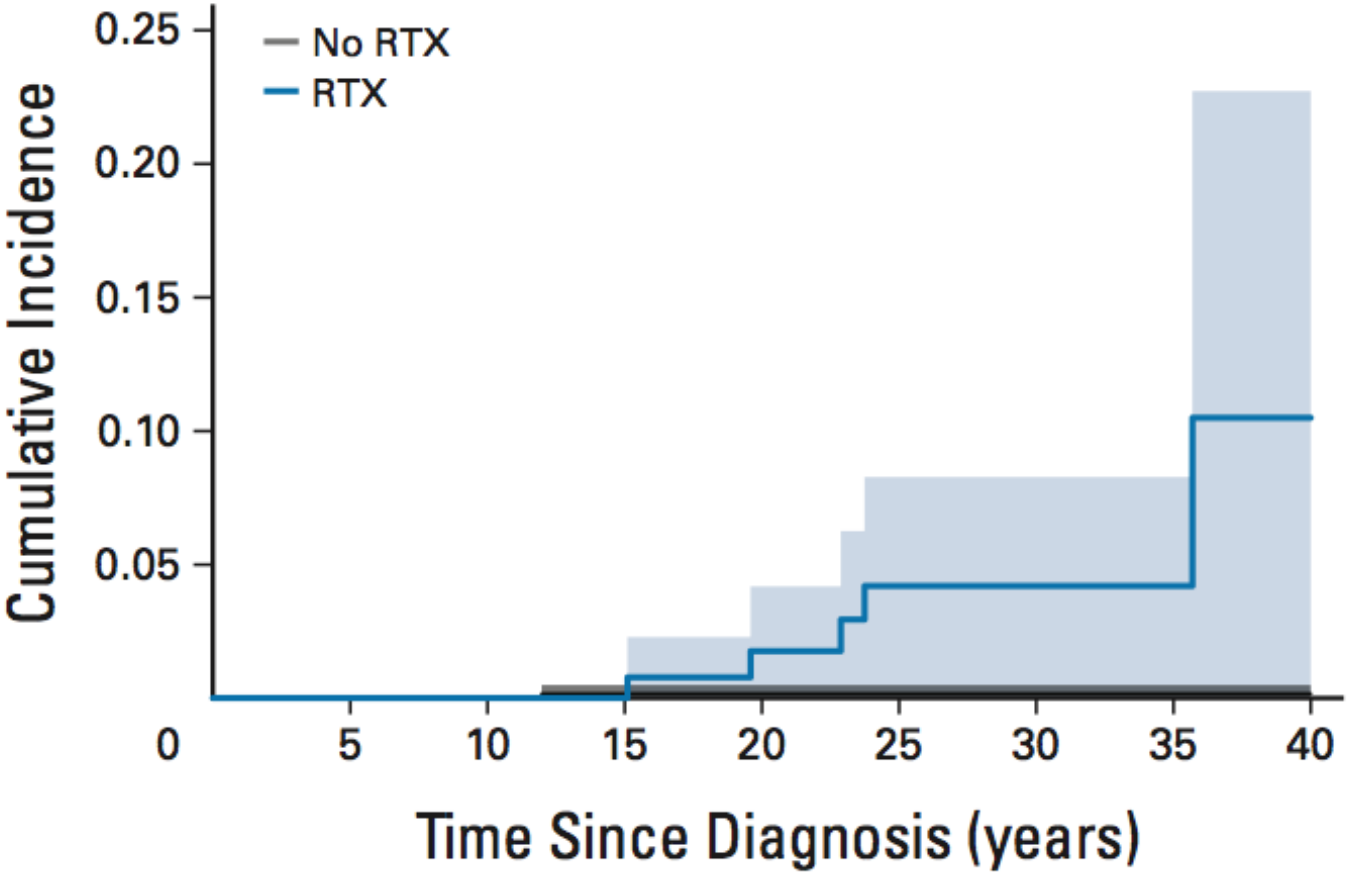
Aleman et al., Blood 2007

Kardiotoxizität - Zahlen, Daten, Fakten

- kumulative Höchstdosen: Epirubicin 950 mg/qm
  Doxorubicin 550 mg/qm
- äquipotenter antitumoröser Effekt
- Epirubicin ist deutlich lipophiler als Doxorubicin
- Verhältnis kardiale Toxizität: 1 : 1,8
- nach adj. Doxorubicingabe in 4-36% objektivierbare HI (Dosis 500-600 mg/qm) in 1% (Dosis 240-300 mg/qm)

Von Hoff et al., 1979; Van der Vigjh et al., 1990

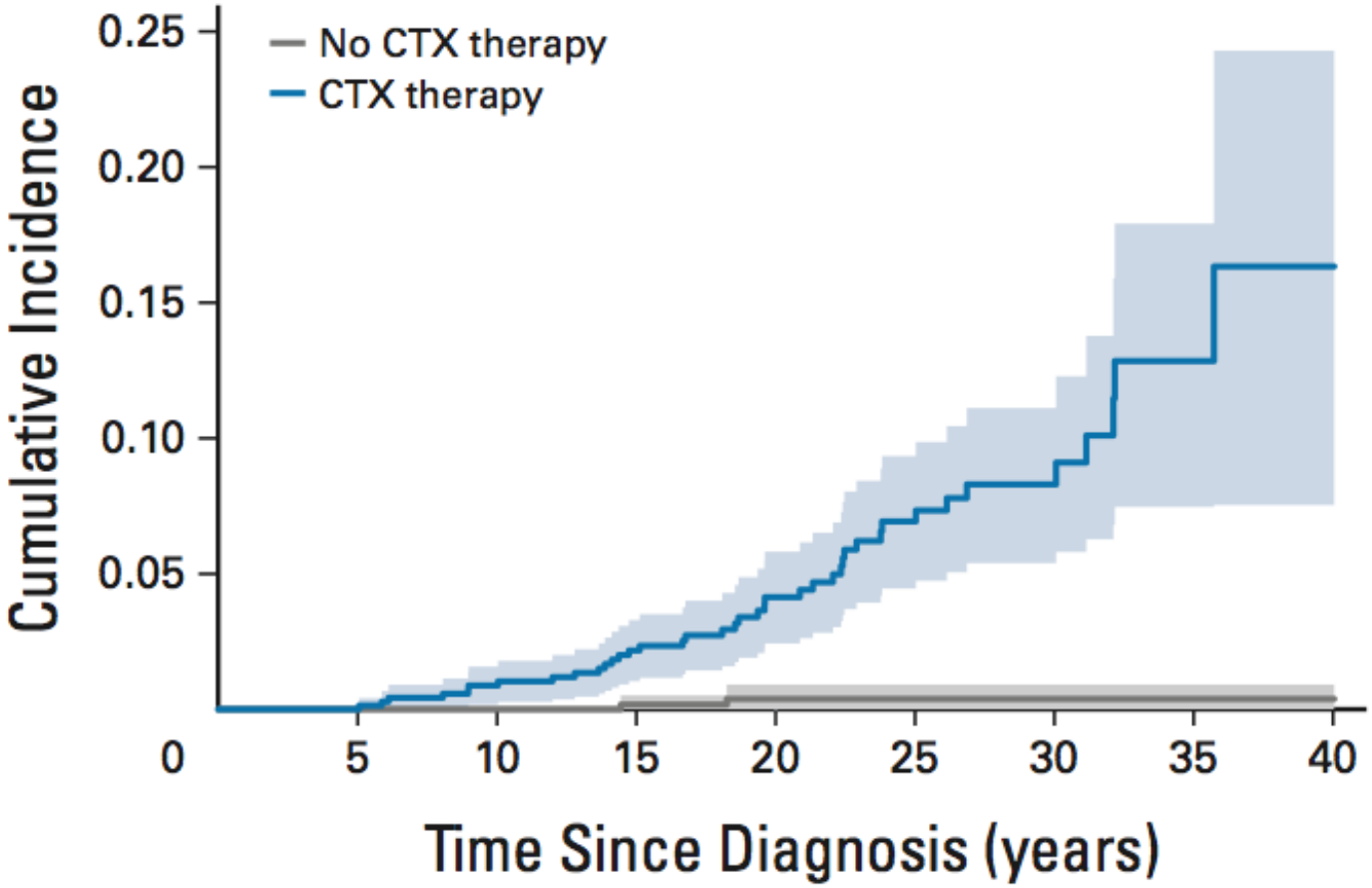
Langzeitkardiotoxizität - RTx



Klinik für Tumorbiologie

van der Pal et al., JCO 2012

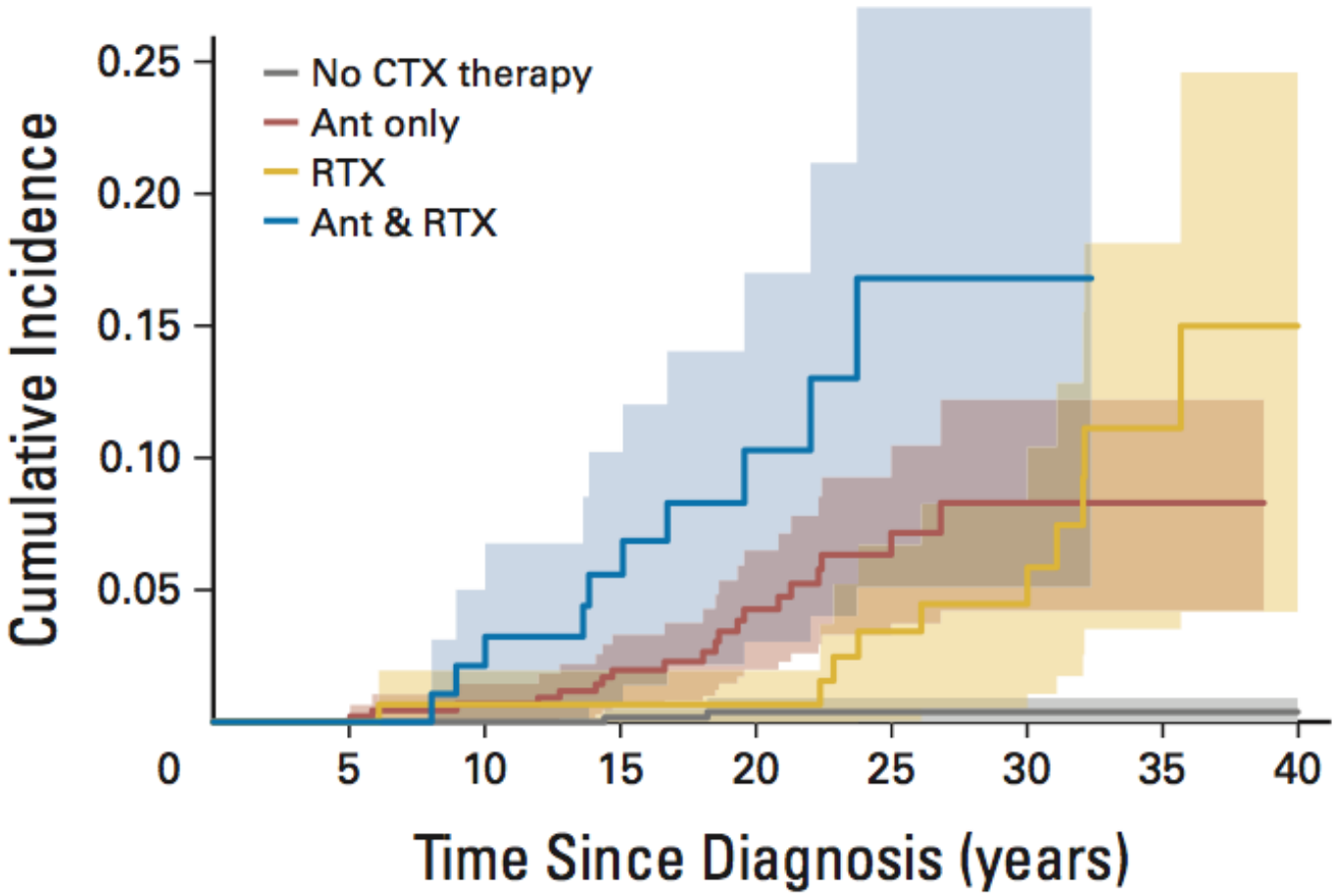
Langzeitkardiotoxizität - CTx



Klinik für Tumorbiologie

van der Pal et al., JCO 2012

Langzeitkardiotoxizität – multimodale Therapie



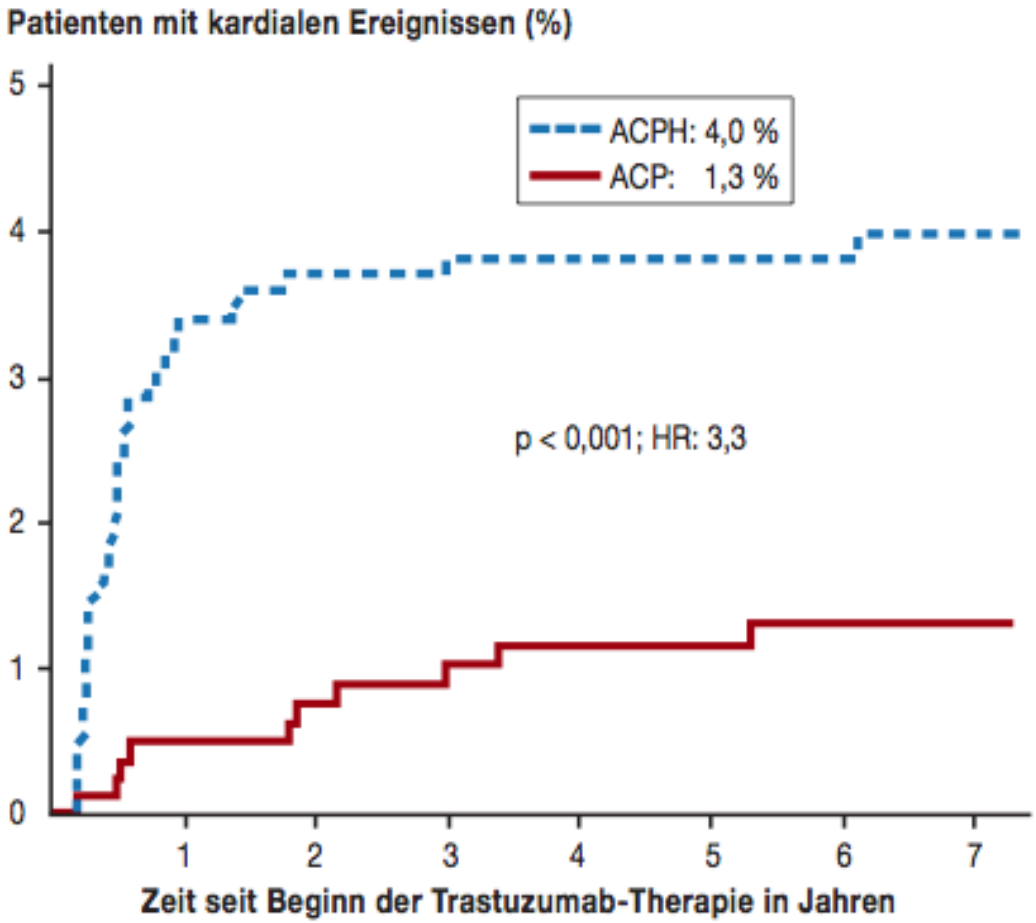
van der Pal et al., JCO 2012

Klinik für Tumorbiologie

Kardiotoxizität antiHer2-gerichteter Substanzen

- Trastuzumab: 1% schwere HI mit NYHA III°-IV°, bei 5% objektivierbare kardiale Dysfkt., bei 2% symptomat. HI
- Lapatinib: 1,5-2,2%
- Pertuzumab: keine wesentliche Erhöhung der Kardiotoxizität
- T-DM1: keine signifikante Zunahme kardialer Ereignisse
- Trastuzumab-induzierte Kardiomyopathie ist nicht streng dosisabhängig, weist keine ultrastrukturellen Veränderungen auf und zeigt eine hohe Erholungsrate nach 2-4 Monaten

Kardiotoxizität - Trastuzumab

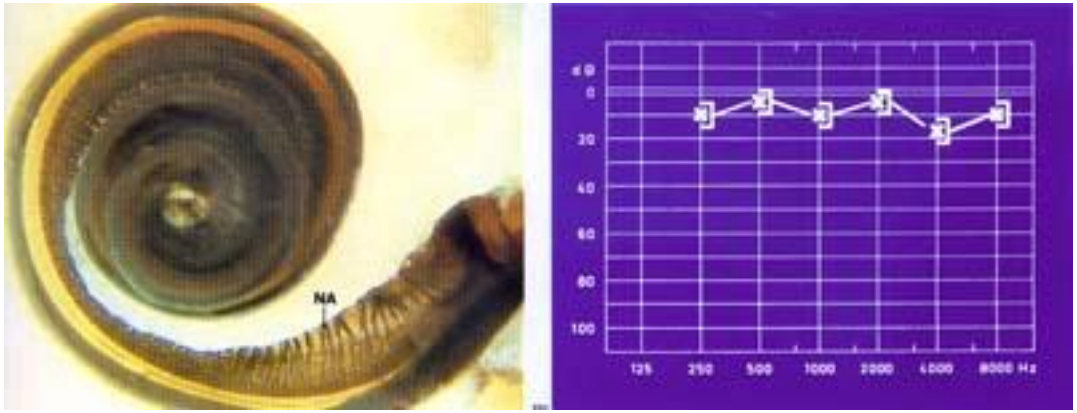


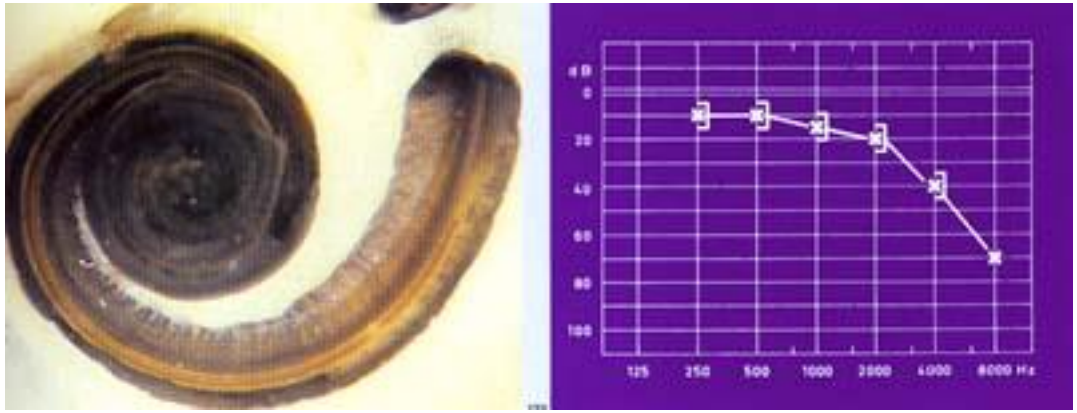
mod. nach Romond et al., JCO 2012

Klinik für Tumorbiologie

pulmonale Toxizität

Ototoxizität



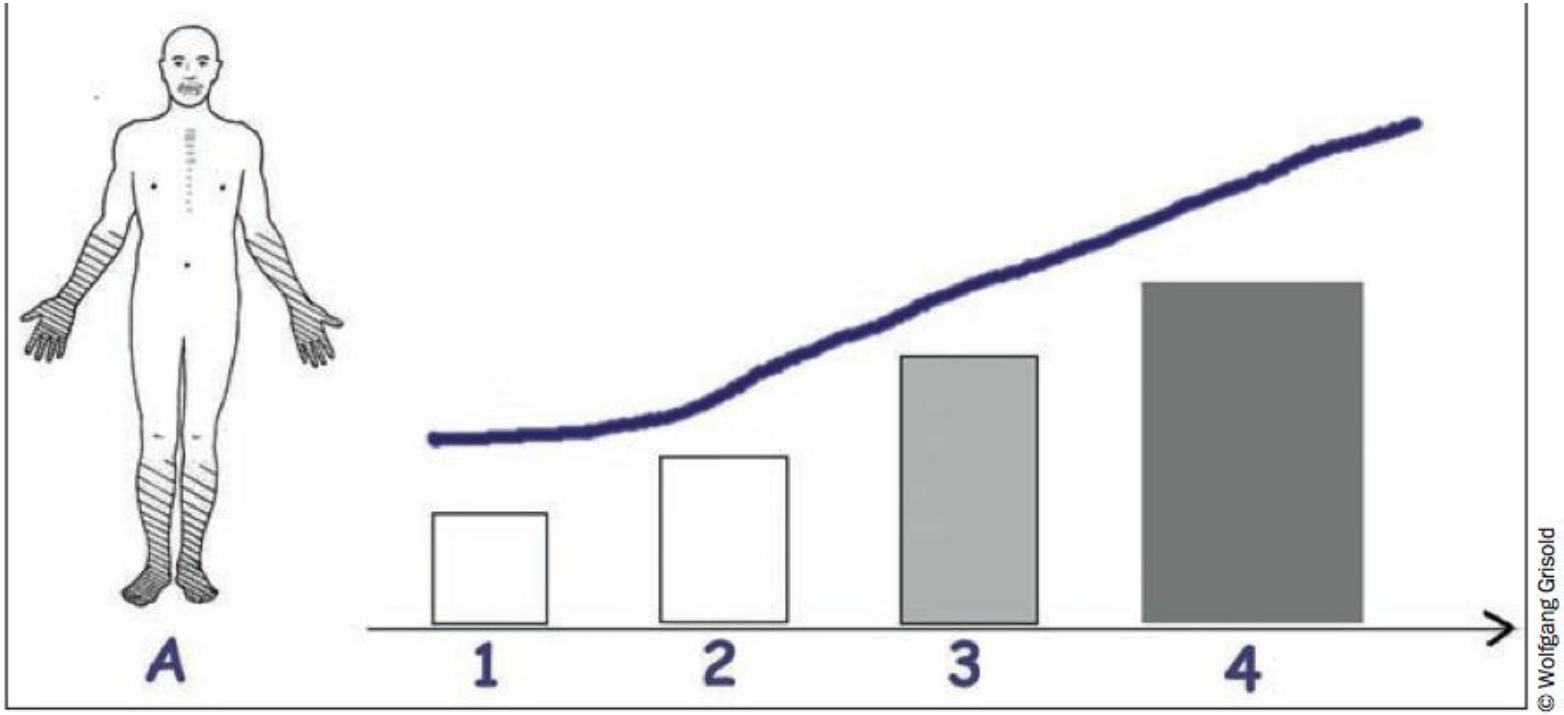


metabolisches Syndrom

- Nach 3-4 Zyklen Platin-haltiger CTx erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und wesentlich früheres Eintreten als in der Normalbevölkerung, abhängig von der kumulativen Dosis
- Übergewicht (25-30%)
- Hyperlipidämie (30-80%)
- Arterielle Hypertonie (30-40%)
- Diabetes Typ II (2-10%)
- Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen erhöht auf ca. 20%, für koronare Herzerkrankungen auf ca. 10% nach ca. 20 Jahren.
- Die Rate an akuten Myokardinfarkten bei den unter 55-Jährigen ist im Vergleich zu gesunden Altersgenossen um das Zweifache erhöht.
- nach Therapie nach dem PEB-Schema: bis zu 6-fach erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen und 3-fach erhöhtem Risiko für akute Myokardinfarkte ca. 20 Jahre nach Abschluss der Therapie.

Haugnes et al., 2014

CIPN-Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie



A: Typisches Verteilungsbild der CIN: Handschuh und sockenförmige, distale Betonung. Aufgrund der Längenabhängigkeit sind die Beine stärker und früher als die Arme betroffen.

1-4: Zunahme der Neuropathie mit Erreichen der kumulativen Dosis. Während bei den beiden ersten Chemotherapie-Zyklen CIN nicht zu erwarten sind, treten sie mit nach dem dritten, vierten und weiteren Zyklen häufiger auf. Abb. 2

W. Grisold, Österr. Ärztezt 2007

CIPN – Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie

Tab. 4 Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIN). (Mod. nach [29])

Substanz	Kumulative Dosis	Häufigkeit (%)	Symptomatik
Cisplatin	400 mg/m^2	30–40	Schmerzhafte Parästhesien, Taubheitsgefühle, Gefühlsstörungen aller Qualitäten, oft noch nach Therapieende progredient, partiell reversibel
Carboplatin	600 mg/m^2	10–20	Geringer ausgeprägt als bei Cisplatin
Oxaliplatin Akut Chronisch	 Jede > 750 mg/m^2	40–60	Kälte-induzierte Dysästhesien, Krämpfe in Mund, Schlund und Armen, reversibel Vgl. Cisplatin, reversibel
Vincristin	5–15 mg	30–40	Distal symmetrische Sensibilitätsstörungen und Schwäche v. a. der unteren Extremitäten, autonome Störungen, früher Reflexverlust
Docetaxel	400–600 mg/m^2	10–20	Distale Sensibilitätsminderung aller Qualitäten, Schwäche, Füße > Hände, schmerzhafte Parästhesien, Persistenz möglich
Paclitaxel	200 mg/m^2	10–20	Distale Sensibilitätsminderung aller Qualitäten, Schwäche, Füße > Hände, schmerzhafte Parästhesien, Persistenz möglich
Bortezomib	1,3 mg/m^2	20–40	Distale Sensibilitätsminderung, schmerzhafte Parästhesien, seltener motorische Störungen, selten autonome Neuropathie, Reflexverlust möglich, Progression nach Therapieende, Persistenz möglich
Thalidomid	> 20 g	20–40	Distale Sensibilitätsminderung aller Qualitäten, seltener motorische Störungen, in 30% Schwäche und Tremor, selten autonome Störungen, partiell reversibel

Klinik für Tumorbiologie

mod. nach Vass et al., J Neurol, Neurochir, Psychiatr 2009

CIPN – Zahlen, Daten, Fakten

- Inzidenz in bis zu 38%
- i. d. R. zumindest teilweise reversibel in 80% innerhalb von 6-8 Monaten nach Therapieende
- Rückbildung u. U. sehr langsam
- z.T. über einen Zeitraum von 48 Monaten hinaus noch nachweisbar
- nahezu alle wegen Keimzelltumoren mit Cisplatin, Bleomycin und Vinblastin behandelten Patienten hatten auch noch 4-9 a nach der Therapie Beschwerden

Argyriou et al.,Crit Rev Oncol Hematol, 2012; Postma et al., J Neuro Oncol 1993
Postma et al., Ann Oncol 2000; Hansen et al., Dan Med Bull 1992

CIPN – Zahlen, Daten, Fakten

- 79% Persistenz nach 29 Mo
- 36% d. Pt. mit III° PNP hatten persistierende Symptome nach 28 Mo
- >10% Persistenz 2 Jahre nach Beendigung der Therapie (NSABP C-07)
- 30% I°-III° PNP nach 12 Mo, 24% nach 18 Mo (MOSAIC)

Park et al., Oncologist 2011; de Gramont et al., JCO 2008
Land et al., JCO 2007; Andre et al., JCO 2009

kognitive Einschränkungen

Symptomatik des sogenannten „Chemobrains"
Gestörte kognitive Funktionen
Konzentration
Merkfähigkeit
Kurzzeitgedächtnis
Lernfähigkeit
Reaktionszeit
„Multitasking"
Verbales Gedächtnis
Visuelles Gedächtnis
Wortfindung
Aufmerksamkeit
Langzeitgedächtnis
Koordination

mod. Nach Argyriou et al., J Pain Symptom Manage, 2010

chronische Schmerzsyndrome

- Phantom- oder Stumpfschmerz nach Amputation
- **Knochenschmerzen** (Osteoporose, Osteoradionekrose)
- **neuropathische Schmerzen**
- schmerzhafte Gynäkomastie
- Phantombrustschmerz, **Post-Mastektomiesydrom**
- Schmerzsyndrome nach Thorakotomie oder Neck Dissection
- **Plexopathien nach Radiatio** (zervikal, brachial, lumbosakral)
- chronische Bestrahlungsmyopathie
- andauernde abdominelle Schmerzen
- Schmerzen durch **Lymphödeme**
- Myalgien

Zweitneoplasien

- nach alkylantienhaltiger CTX: sek. Leukämien mit Alterationen der Chromosomen 5 und 7 nach 5-10 Jahren
- nach CTX mit dem Topoisomeraseinhibitor Etoposid Zweitleukämien mit Rearrangierungen von 11q26 oder 22q11 nach 1-5 Jahren Latenzzeit
- nach Mamma-Ca Inzidenz von t-MDS 1%, d.h. 2-faches Risiko
- Pat, die im Rahmen ihrer Konditionierung bestrahlt wurden und unter 30J alt waren, haben ein 9-fach erhöhtes Risiko für Melanome
- unter Tamoxifeneinnahme erhöhtes Risiko für Endometrium-Ca oder Uterussarkome
- nach Therapie eines M. Hodgkin Risiko für solide Tumoren ca. 2fach erhöht, nach Keimzelltumor 2-3fach

gestörtes Sexualverhalten

♀

kosmetische Probleme

Dyspareunie

verminderte vaginale Lubrikation

♂

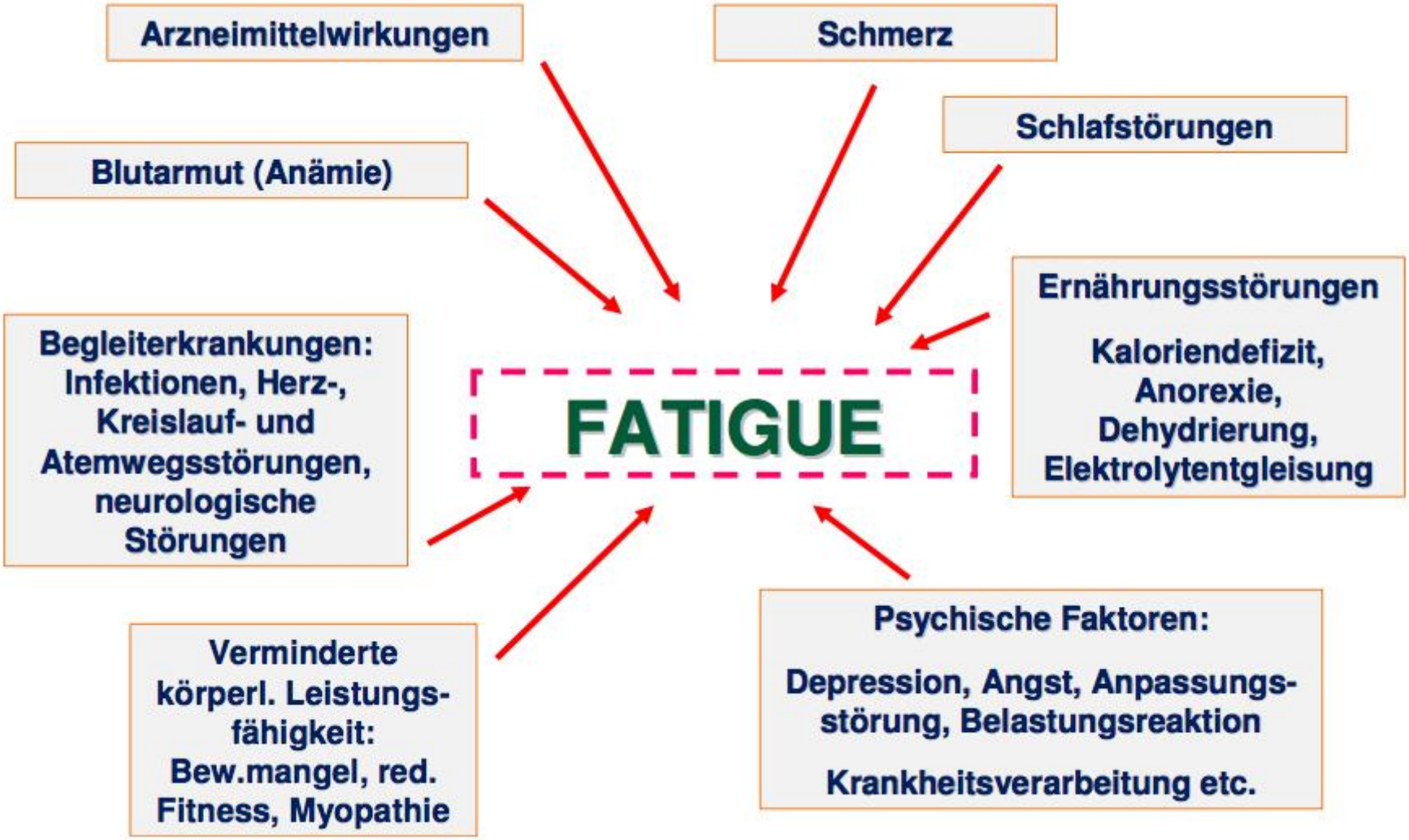
erektile Dysfunktion

verfrühte Ejakulation

Libidoverlust

Fatigue

Fatigue – multifaktorielle Genese

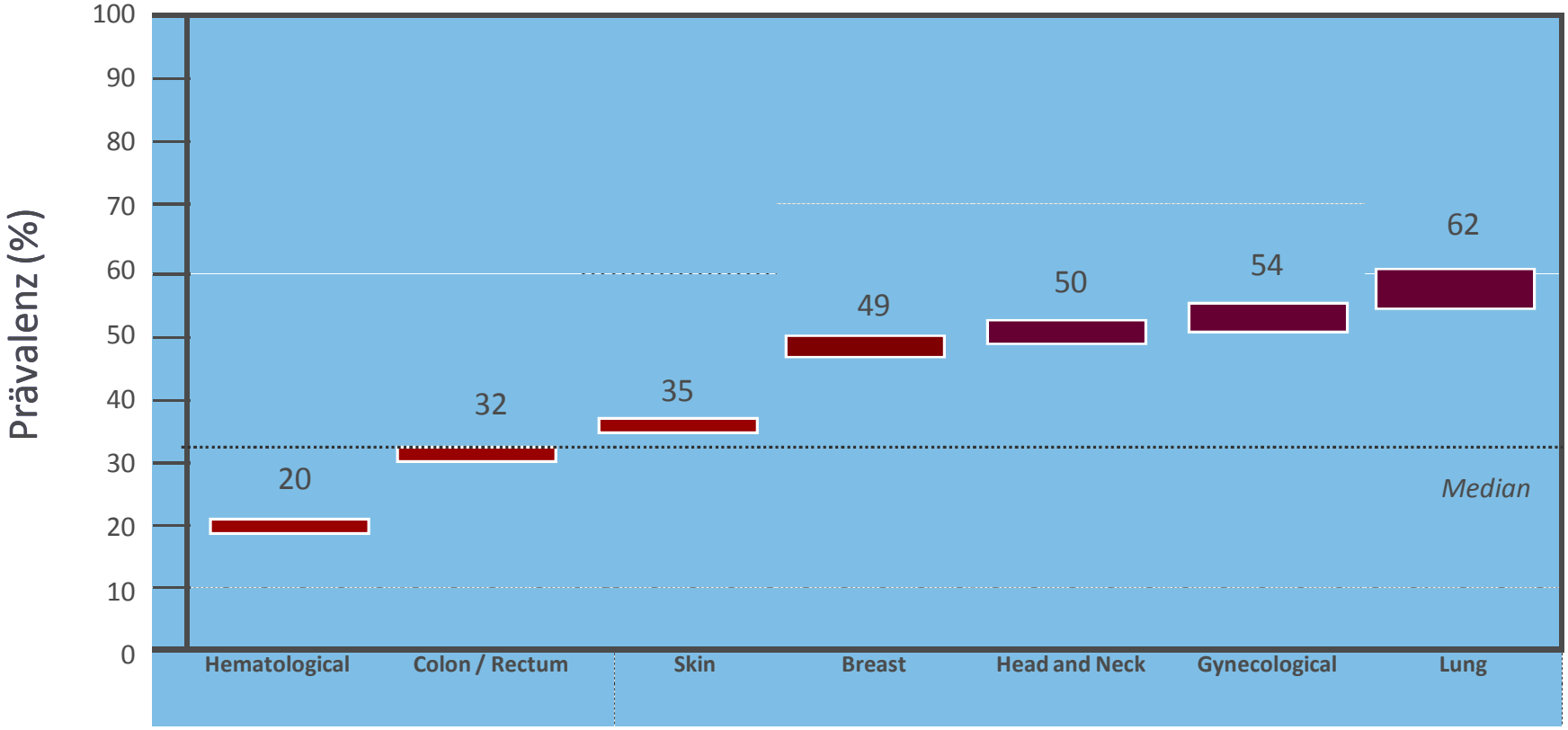


mod. nach: Mortimer JE, et al., J Natl Compr. Cancer Netw. 2010

Klinik für Tumorbiologie

Rezidivangst

n=883 Krebspatienten (median=23 Monate nach Erstdiagnose)



(Fear of Progression Questionnaire - FoP-Q-SF)

Mehnert et al. 2012 (in submission)

Klinik für Tumorbiologie

Rückkehr ins Arbeitsleben

ELSEVIER

Critical Reviews in Oncology/Hematology 77 (2011) 109–130

CRITICAL REVIEWS IN Oncology Hematology Incorporating Geriatric Oncology

www.elsevier.com/locate/critrevonc

Employment and work-related issues in cancer survivors

Anja Mehnert *

Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52–W26, 20246 Hamburg, Germany

Accepted 6 January 2010

Å63,5% der *Cancer Survivor* kehrten ins Arbeitsleben zurück

Åmittlere Dauer der Abwesenheit 151 Tage

Å26-53% verloren ihre Arbeit oder gaben die Arbeit über eine Zeitspanne von 72 Monaten nach Diagnosestellung auf

Unterstützungsbedürfnisse

Einnahme von Antidepressiva oder anxiolytischen Medikamenten 10 Jahre nach der initialen Krebsdiagnose

Survivor	Kontrollpersonen
21%	10%

Syrjala et al., JCO, 2005

Infertilität

	♂	♀
Chemotherapie	Zerstörung des germinalen Epithels, weniger der Leydig- und Sertoli-Zellen Altersabhängige Schädigung höher vor der Pubertät Hohes Risiko einer prolongierten Azoospermie nach Alkyanzien- oder Cisplatingabe, geringer nach Vinkaalkaloiden, Bleomycin oder Methotrexat	Zerstörung der teilungsfähigen Zellen von Granulosa- und Tekazell-schicht des Ovars Altersabhängige dauerhafte oder temporäre Amenorrhö Vorzeitige Menopause Vor allem nach Alkylanzientherapie, aber auch nach Gabe anderer Sub-stanzen (Doxorubicin, Cytarabin, Cisplatin, Etoposid, Nitrosoharnstoffe, Vinblastin) Nach BEACOPP in ca. 50%
Radiotherapie	Schädigung des Keimzellepithels, nicht der Leydig-Zellen Altersabhängige Schädigung Reduktion der Spermienzahl ab 0,1 Gy Langzeitazoospermie ab 2–3 Gy Anhaltende Infertilität ab 6 Gy	Direkte Schädigung der Oozyten Altersabhängige dauerhafte oder temporäre Amenorrhö Vorzeitige Menopause Anhaltende ovarielle Funktionsein-schränkung ab 4 Gy Sterilität ab 14–20 Gy
Operation	Erektile Dysfunktion Kosmetische Verstümmelung	Kosmetische Verstümmelung

Klinik für Tumorbiologie

Schilling & Arnold, Bundesgesundheitsblatt 2012

Infertilität

Schädigung	Substanz	Männer	Frauen
Gesichert	Cyclophosphamid	x	x
	Chlorambucil	x	x
	Busulfan	x	x
	Fludarabin	x	
	Ifosfamid	x	
	Melphalan		x
	Mitomycin C		x
	Nitrose Harnstoffe	x	
	Procarbazin	x	
Wahrscheinlich	Adriamycin		
	Cisplatin	x	x
	Cytosin Arabinosid	x	
	Doxorubicin	x	x
	Procarbazin		x
	Topoisomerase-Hemmstoffe	x	x
	Vinblastin	x	x
Unwahrscheinlich / nicht bekannt	Actinomycin D		x
	Bleomycin	x	x
	Etoposid	x	x
	Gemcitabin	x	x
	Methotrexat	x	x
	Nitrose Harnstoffe		x
	Taxane	x	x
	Vincristin	x	
	5-Floururacil	x	x
	6-Mercaptopurin	x	x
	Asparaginase	x	x

mod. nach Pereyra PB et al., Gynecol Oncol 2001

Infertilität

- Ovarialinsuffizienz Infertilität

  Osteoporose

  Wechseljahresbeschwerden

- Studien zum Einsatz von GnRH-Agonisten bzgl. ihrer Ovarprotektion zeigten unterschiedliche Ergebnisse
- Daten über die Rate ausgetragener Schwangerschaften fehlen
- Metaanalyse rand. Studien bzgl. des protektiven Effekts von GnRH-Analoga zeigte eine 57%ige Risikoreduktion für eine ovarielle Insuffizienz

Del Mastro et al., JAMA 2011 ; Cancer Treat Rev 2014

offene Fragen

- prädiktive Marker für das Ansprechen auf potentiell toxische Therapien
- prädiktive Marker für das Entwickeln bestimmter Toxizitäten
- Langzeittoxizitäten zielgerichteter Substanzen
- standardisierte Empfehlungen zum Monitoring von Langzeittoxizitäten

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen?

schilling@
tumorbio.uni-freiburg.de