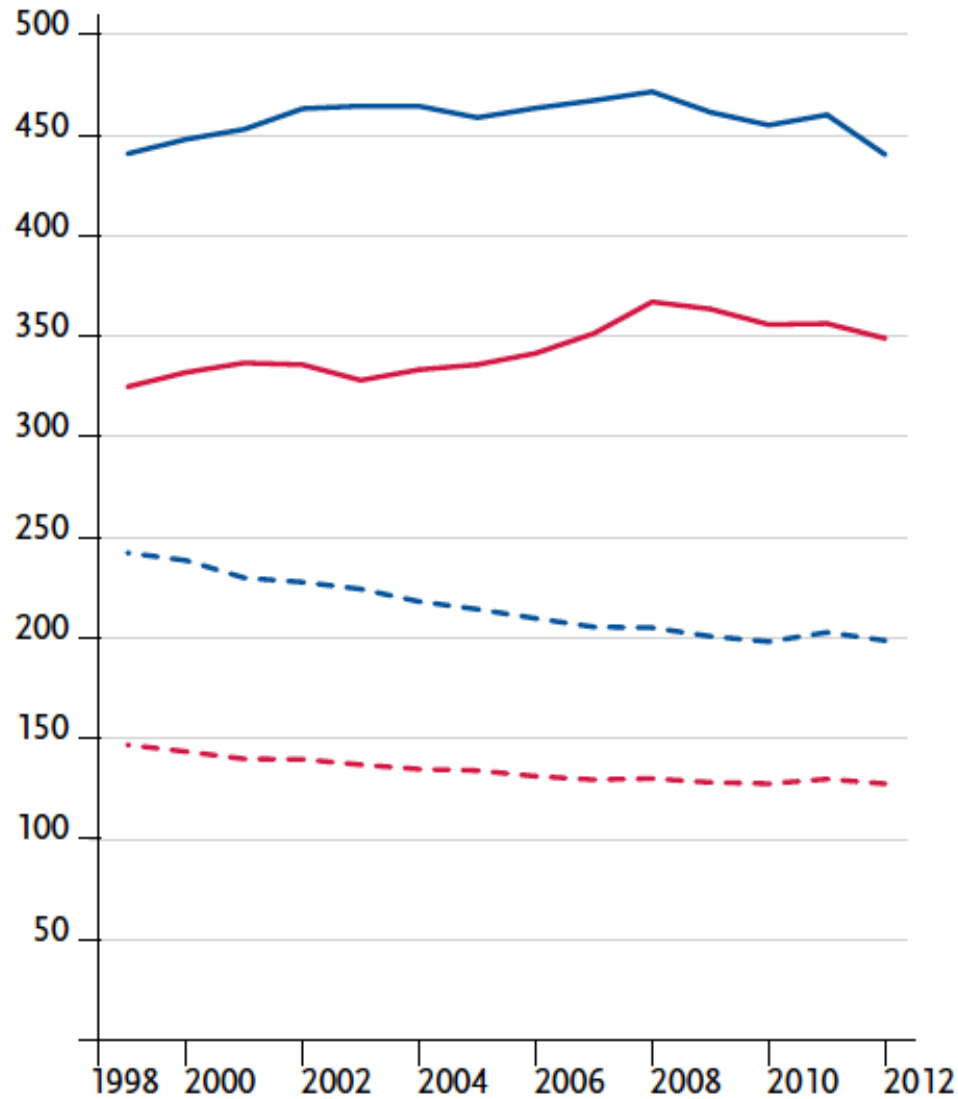


---

# WIE GEHT ES EIGENTLICH DEN KREBS- LANGZEITÜBERLEBENDEN?

Georgia Schilling

# NEUERKRANKUNGS- UND STERBERATEN 1998-2012



Erkrankungsrate: — Männer — Frauen  
Sterberate: - - - Männer - - - Frauen

ZENTRUM FÜR  
KREBSREGISTERDATEN



# SITUATION IN DEUTSCHLAND

---

**Neuerkrankungsrate** von ca. **478.000** Krebserkrankungen

**252.100** Männer

**225.900** Frauen

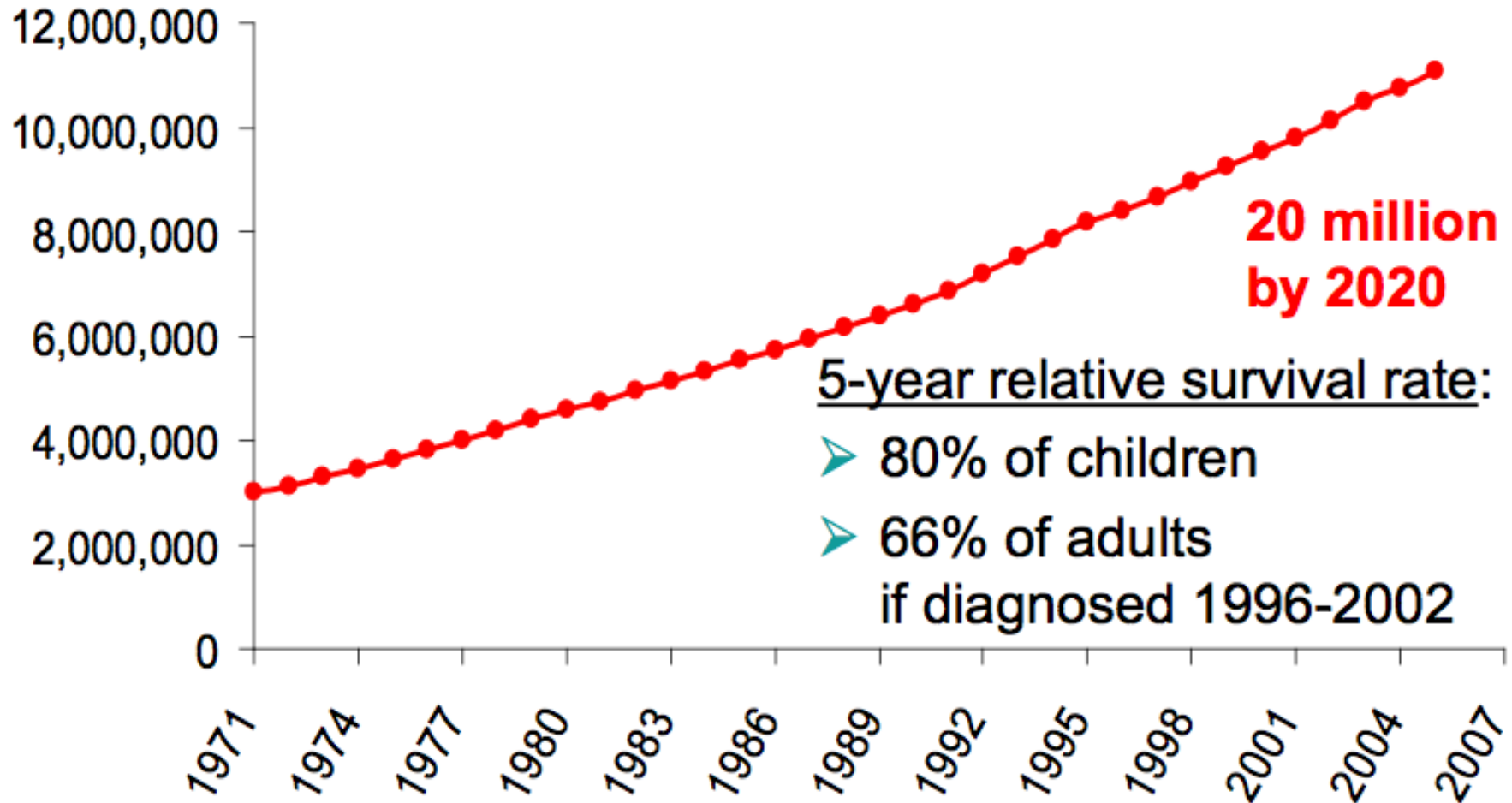
ZENTRUM FÜR  
KREBSREGISTERDATEN



**5-Jahres-Überlebensraten:** **64%** bei Frauen

**59%** bei Männern

# USA

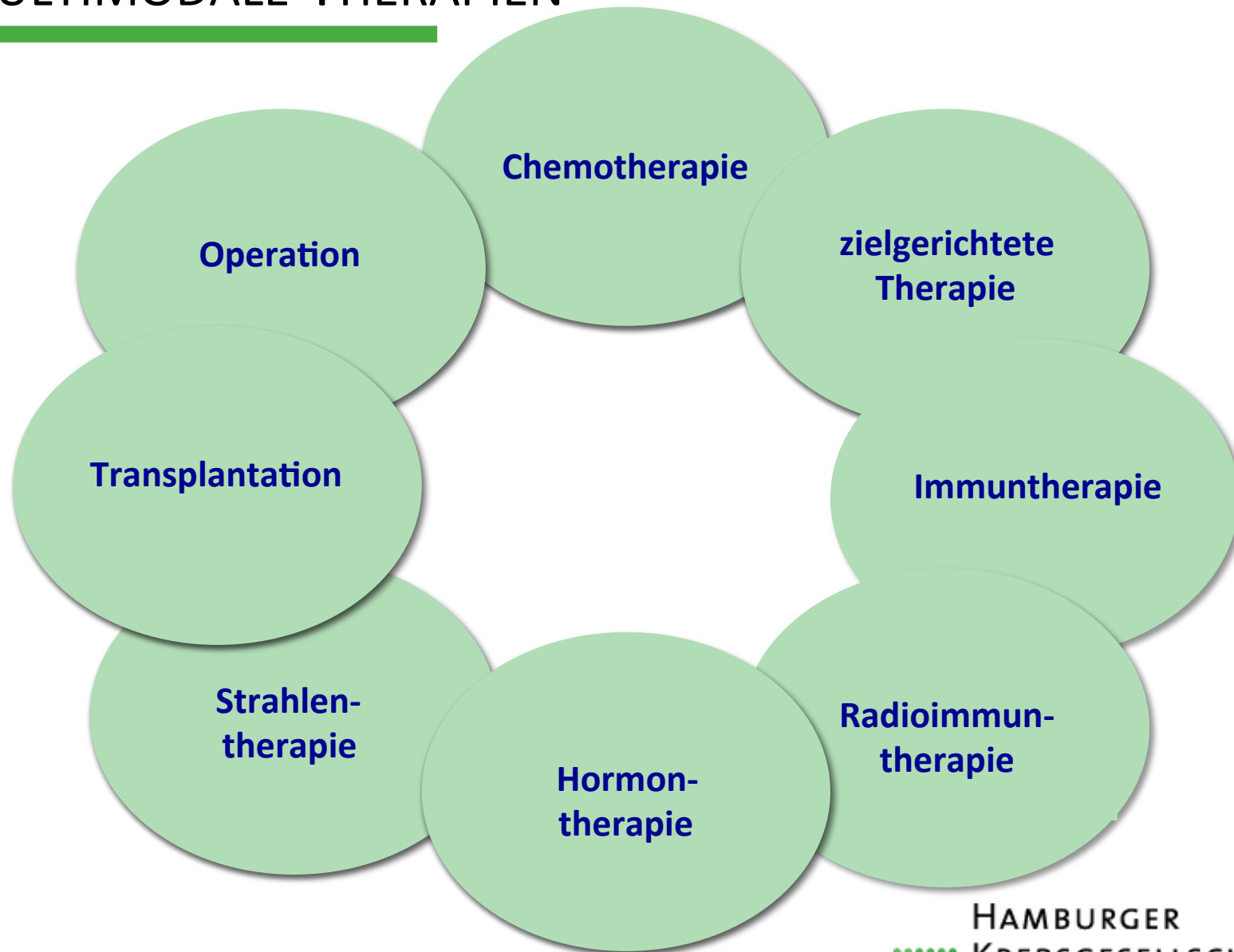


Data source: Ries LAG et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.



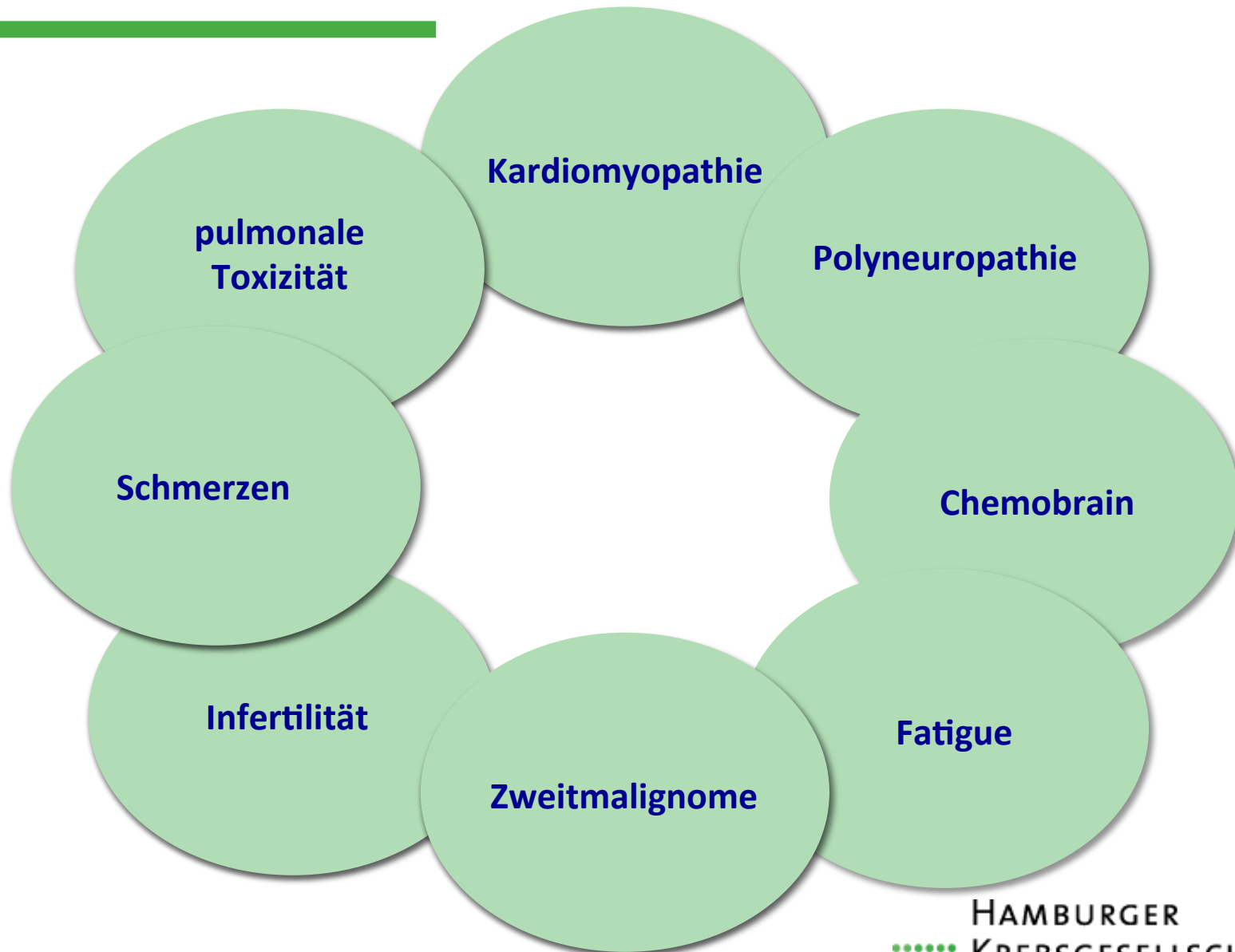
# MULTIMODALE THERAPIEN

---



# LANGZEITTHERAPIEFOLGEN

---



# STRAHLENTHERAPIEINDUZIERTE SPÄTKOMPLIKATIONEN

---

- RHID = radiation induced heart diseases (asymptomatische Schäden am Myokard oder Reizleitungssystem bis hin zu konstriktiver Perikarditis oder letalem strahleninduziertem Koronarsyndrom)
- GI-Trakt: Fisteln, Strikturen, SH-Entzündungen, Ulzerationen, verminderte Speichelproduktion, Obstruktion, Motilitätsstörungen
- 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



# SYSTEMISCHE THERAPIE

---

Kardiotoxizität     Anthrazykline, Fluoropyrimidine, Taxane  
Radiatio  
Trastuzumab

Lungentoxizität     Bleomycin, Busulfan, Gefitinib  
Radiatio

Neurotoxizität     Platinderivate, Taxane, Vincaalkaloide  
IMiDs, Proteasomeninhibitoren

chronische GvHD     allogene KMT

# DEFINITIONEN

---

- Langzeiteffekte: Probleme, die auch 5 Jahre nach der aktiven Behandlung noch bestehen
- Spätfolgen: treten nach der Genesung auf, nach 3-5 Jahren, manchmal auch nach 10-20 Jahren

# CANCER SURVIVOR

---

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

# CANCER SURVIVOR

---

- 40% wissen nichts über Langzeittherapiefolgen oder Spätkomplikationen ihrer Erkrankung und der Therapie
- 78% beklagten gesundheitliche Beschwerden in den letzten 12 Monaten
- 71% deren Behandlung länger als 10 Jahre zurückliegt beklagten Gesundheitsprobleme in den letzten 12 Monaten
- innerhalb von 12 Monaten gehen 90% der Survivor zu ihrem Hausarzt, 45% zu einem Facharzt im Vergleich zu 68% und 15% der Normalbevölkerung

# BESCHWERDEN

---

	Frauen	Männer
Schmerzen	64%	75%
Fatigue	78%	64%
Schlafstörungen	68%	73%
PNP	50%	36%
kognitive Defizite	45%	27%
sexuelle Probleme	45%	45%
Übelkeit	23%	46%

# NEUROLOGISCHE LANGZEITFOLGEN

---

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

# KOGNITIVE EINSCHRÄNKUNGEN

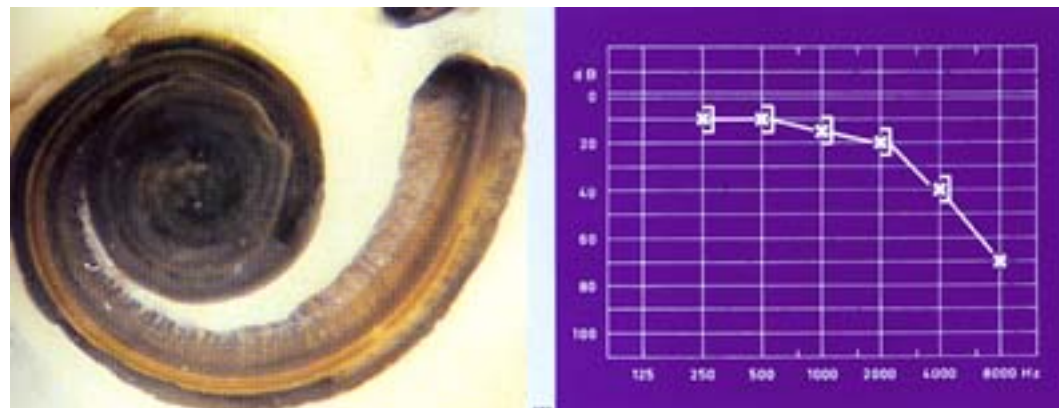
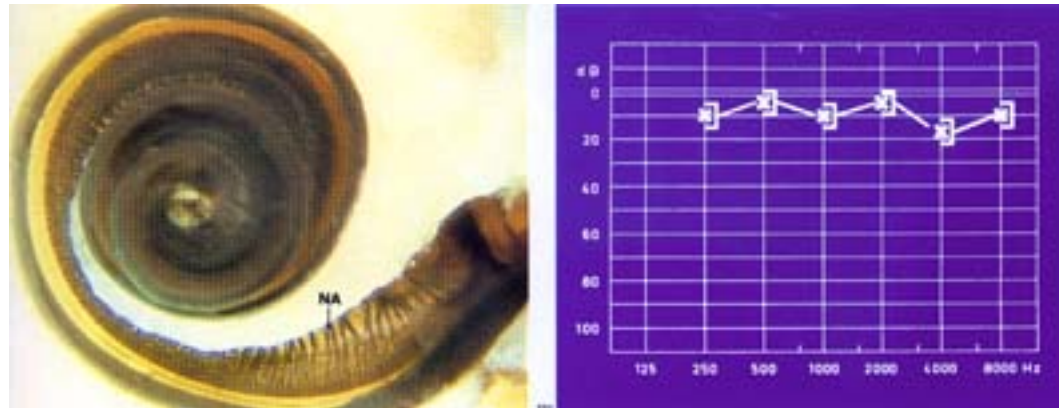
**Tab. 3 Symptomatik des sogenannten „Chemobrain“. (Mod. nach [27])**

<b>Gestörte kognitive Funktionen</b>
Konzentration
Merkfähigkeit
Kurzzeitgedächtnis
Lernfähigkeit
Reaktionszeit
„Multitasking“
Verbales Gedächtnis
Visuelles Gedächtnis
Wortfindung
Aufmerksamkeit
Langzeitgedächtnis
Koordination



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

# OTOTOXIZITÄT





# BEDEUTUNG DER THERAPIE - NW FÜR PATIENTEN

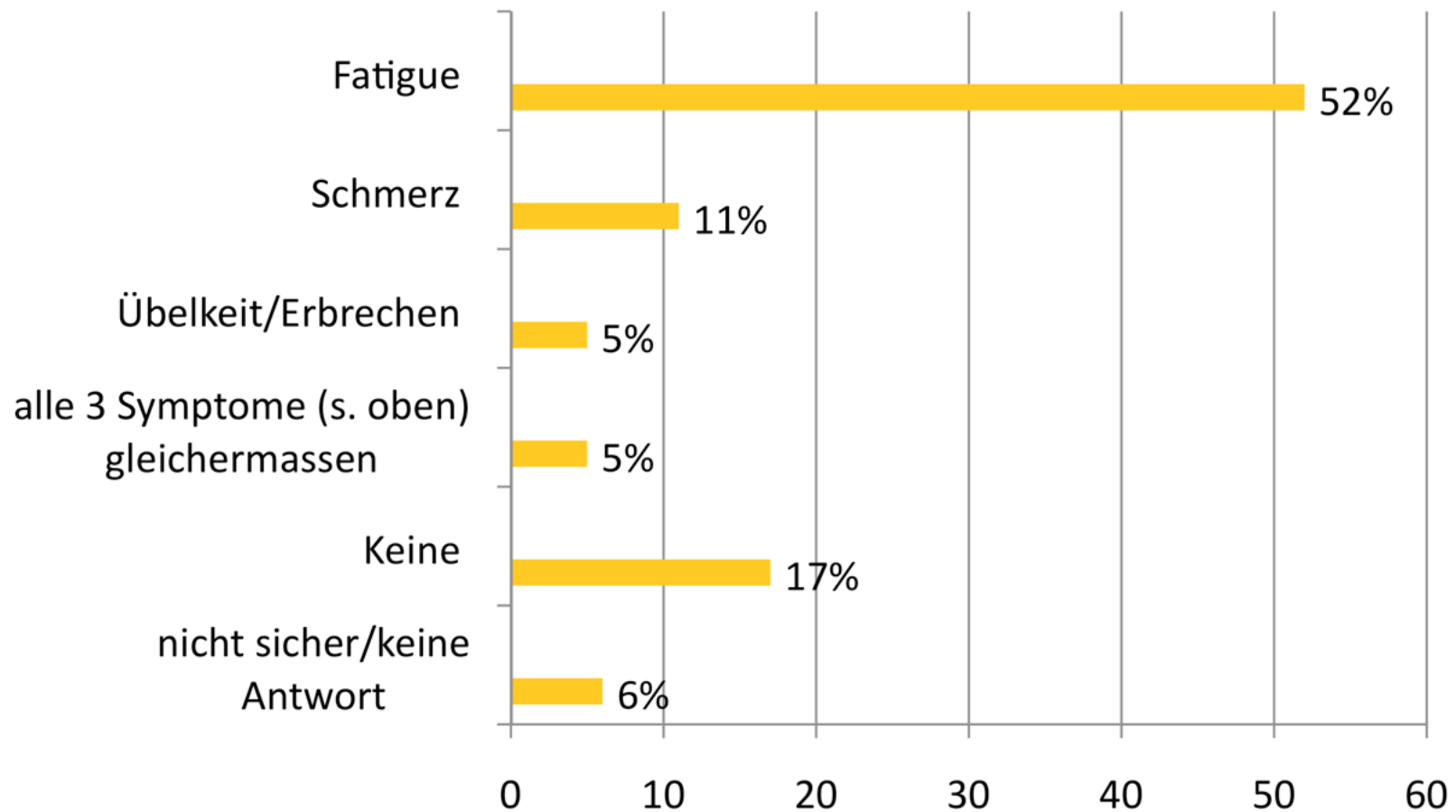
---

Rang	1983	1995	2009
1.	<b>Erbrechen</b>	<b>Übelkeit</b>	
2.	<b>Übelkeit</b>	Haarausfall	Haarausfall
3.	Haarausfall	<b>Erbrechen</b>	<b>Übelkeit</b>
4.	Gedanken an die Therapie	Müdigkeit	<b>Erbrechen</b>
5.	Länge des Klinikaufenthaltes	Gedanken an eine Injektion	Äußerliche Veränderungen

# BEDEUTUNG DER THERAPIE - NW FÜR PATIENTEN

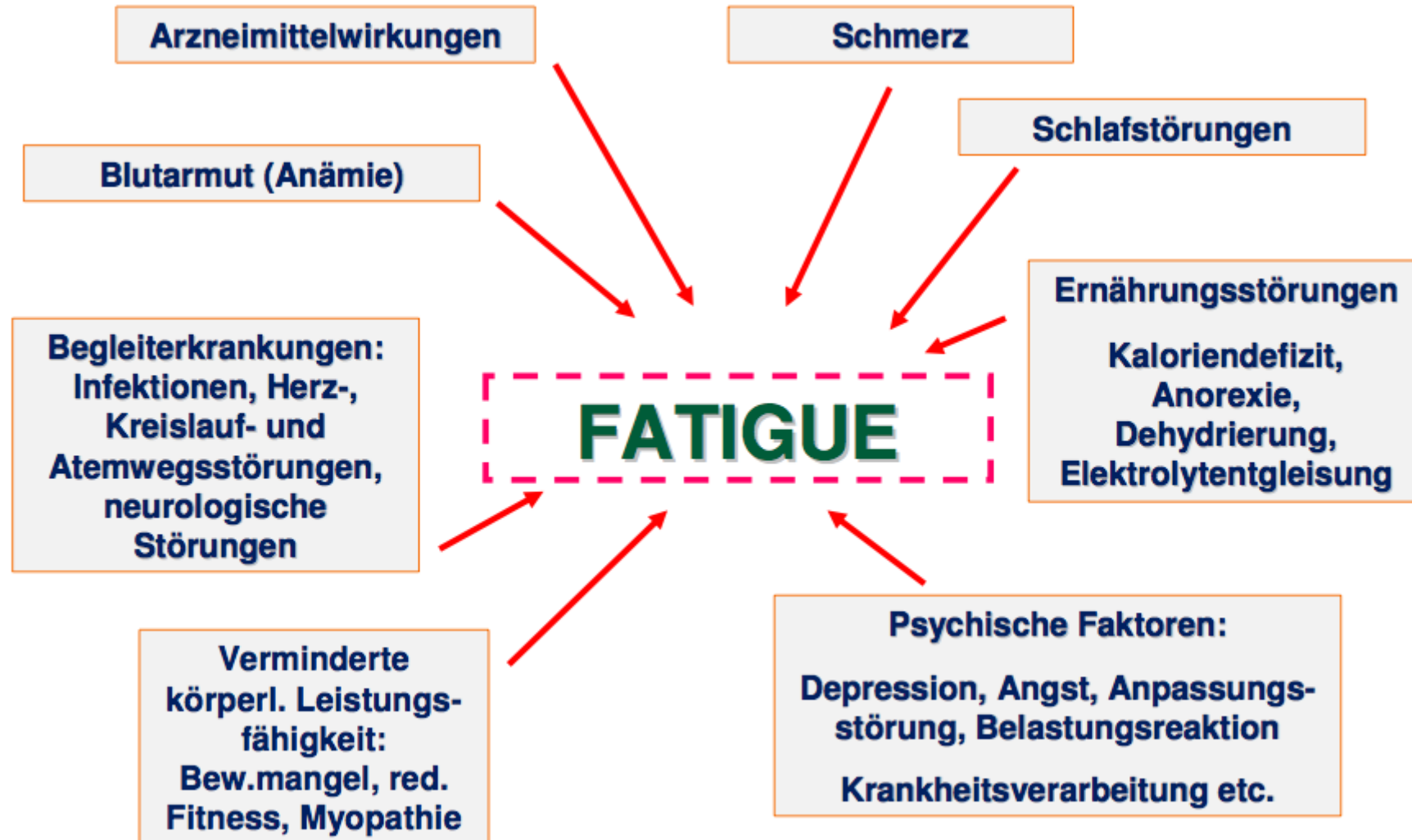
---

Rang	1983	1995	2009
1.	<b>Erbrechen</b>	<b>Übelkeit</b>	<b>Abgeschlagenheit</b>
2.	<b>Übelkeit</b>	Haarausfall	Haarausfall
3.	Haarausfall	<b>Erbrechen</b>	<b>Übelkeit</b>
4.	Gedanken an die Therapie	Müdigkeit	<b>Erbrechen</b>
5.	Länge des Klinikaufenthaltes	Gedanken an eine Injektion	Äußerliche Veränderungen



Stone at al., 2000

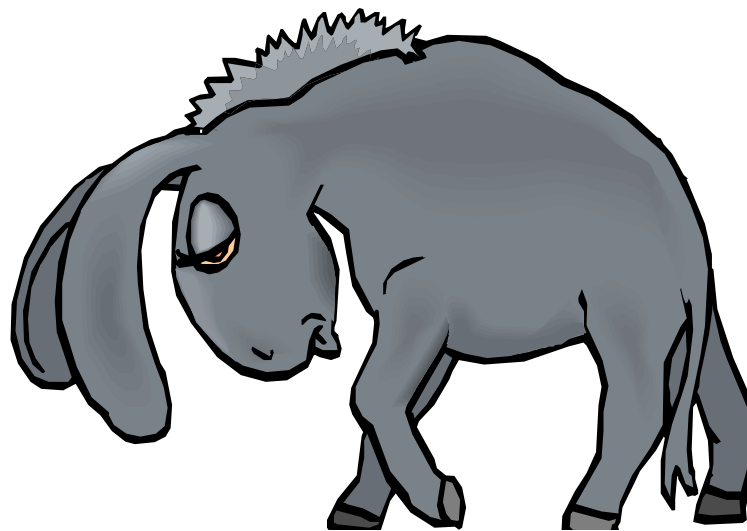
# MULTIFAKTORIELLE GENESE



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

# FATIGUE – NICHT NUR MÜDIGKEIT

---



- Müdigkeit
- Konzentrationsschwäche
- Asthenie
- erhöhte Infektanfälligkeit
- Schlafstörungen
- Angstzustände
- Depressionen
- Kopfschmerzen
- sexuelle Unlust
- Unruhe
- Reizbarkeit
- seelische Erschöpfung
- Hoffnungslosigkeit
- geringe körperliche Belastbarkeit

# FATIGUE

---

- Eines der häufigsten Folgeprobleme der Krebserkrankung bzw. Behandlung

**Prävalenzraten: 58%-90%**

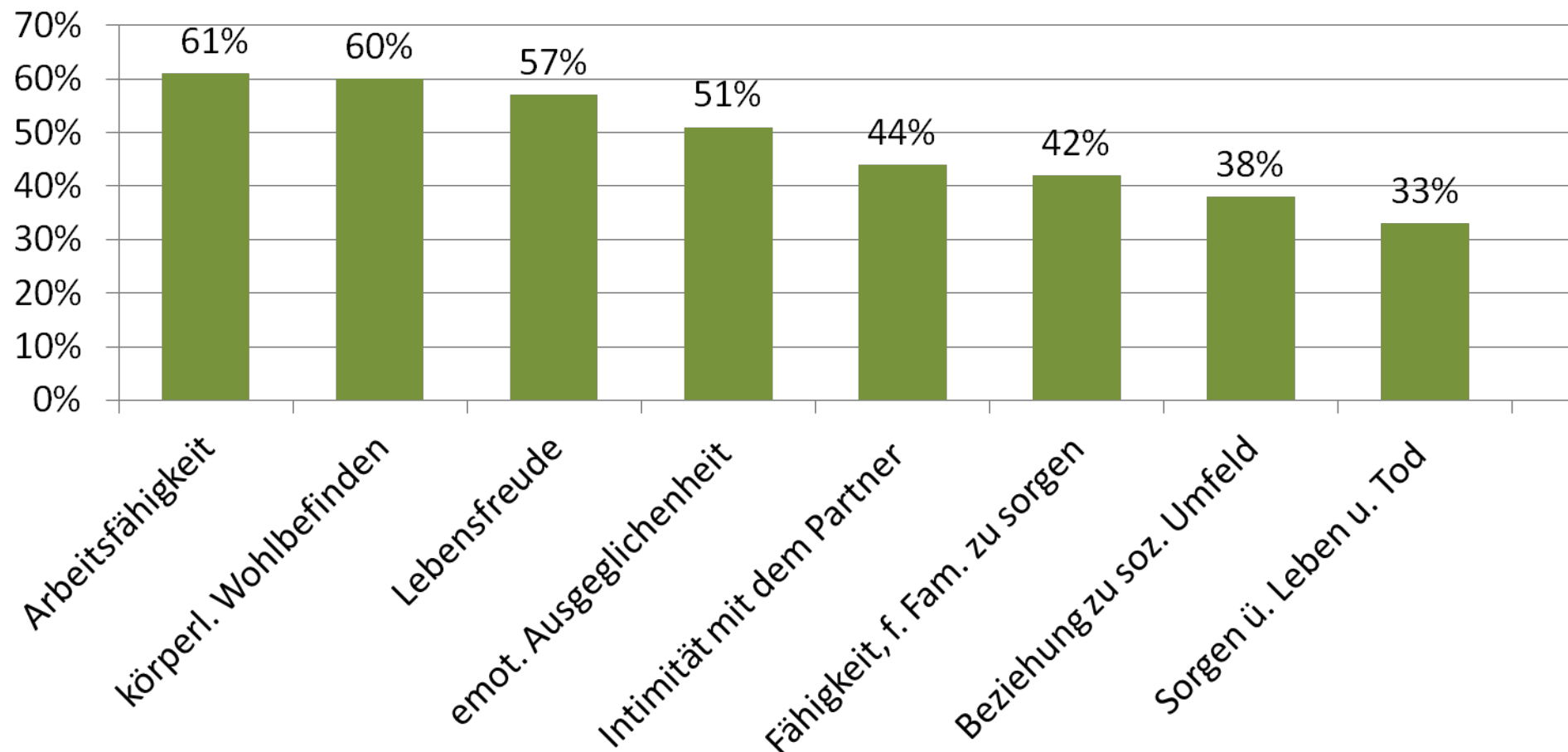
- Häufigkeit bei **Langzeitüberlebenden:**  
17-21% nach ICD Diagnosekriterien  
33-53% nach Screening Fatigue Guidelines

# FATIGUE

---

- Kann während und auch nach der Therapie auftreten.
- Keine bzw. sehr schwache Korrelation zwischen der Ausprägung und der Intensität der Tumorthherapie.
- Ca. 80% aller Therapiepatienten leiden unter Fatigue.
- Auch Jahre nach der Therapie leiden bis zu 40% der Patienten bestimmter Tumorentitäten unter Fatigue.

# ALLTAGSBEEINTRÄCHTIGUNG



aus De Vries 2011, Curton et al.





# ZWEITNEOPLASIEN

---

- 1 von 12 Langzeitüberlebenden der häufigsten Entitäten, bekommt einen Zweittumor (>8%).
- die häufigsten Zweittumoren sind Bronchialkarzinome
- 51% der Patienten, die einen Zweittumor entwickelten, sind infolge dessen verstorben
- nach Therapie eines M. Hodgkin Risiko für solide Tumoren ca. 2fach erhöht, nach Keimzelltumor 2-3fach
- nach Mamma-Ca Inzidenz von t-MDS 1%, d.h. 2-faches Risiko

# STRAHLENTHERAPIE – HÄMATOLOGISCHE ZWEITNEOPLASIEN

---

- akute Leukämien (AML, ALL)
- chronische Leukämien (CML)
- myelodysplastische Syndrome (MDS)
  
- Wie oft war das KM der Strahlung gegenüber exponiert?
- Wie viel Strahlung erreichte das KM?
- Einzeldosis, Gesamtdosis, Expositionszeit?
- Entwicklung typischer Weise innerhalb mehrere Jahre,
- Peak 5-9 Jahre nach der Bestrahlung

# STRAHLENTHERAPIE – SOLIDE TUMOREN

---

- Dosis der Bestrahlung
- Region, die bestrahlt wurde
- Alter der Person zum Zeitpunkt der Bestrahlung
- Risikofaktoren (Nikotin)
- kombinierte Therapie (Chemotherapie)
  
- Auftreten meist 10-15 Jahre nach der Bestrahlung

# HORMONTHERAPIE - ZWEITTUMOREN

---

- eine adjuvante Hormontherapie reduziert das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom, kann aber möglicherweise auch das Risiko für das Auftreten von Hormonrezeptor-negativen kontralateralen Tumoren erhöhen – nicht bei Einsatz < 5 Jahren
- erhöhtes Auftreten von Endometriumkarzinomen unter Tamoxifen, ebenfalls abhängig von der Einnahmedauer
- Risikozunahme unter Tamoxifen um das 2fache
- häufig nicht-endometrioider Histologie und damit schlechtere Prognose

# ZIELGERICHTETE THERAPIEN - ZWEITTUMOREN

---

- Vemurafenib und Dabrafenib (Melanomtherapie, gegen BRAF gerichtet) lösen Plattenepithelkarzinome der Haut aus.
- Lenalidomid (Myelomtherapie, IMiD) löst solide Zweittumoren aus.
- für antiHer2 gerichtete Substanzen gibt es bislang noch keine Daten.

# SCHMERZEN

---

- v.a. in den ersten 5 Jahren nach der Behandlung
- im längeren Verlauf geben 5-10% der Krebs-Langzeitüberlebenden Schmerzen an, die mit einer körperlichen Funktionseinschränkung einhergehen.
- die Prävalenz ist in best. Subgruppen deutlich höher, z.B. nach Mammakarzinomen (>30% nach 10 Jahren).
- genaue Schätzungen zur Prävalenz von persistierenden Schmerzen bei Krebslangzeitüberlebenden fehlen.
- Reviews suggerieren, dass 40% der Cancer Survivor unter Schmerzen leiden.

# HERAUSFORDERUNGEN

---

- Der Schmerz wird von einem Kurzzeitproblem in der aktiven Therapiephase zu einem chronischen Problem über Monate, Jahre oder lebenslang.
- (interdisziplinäre) Strategien aus dem chronischen Schmerzmanagement müssen zur Anwendung kommen.
- Neue oder beunruhigende Schmerzen müssen sorgfältig abgeklärt werden, da der „Ex“-Krebspatient immer das Risiko eines Rezidivs oder Zweitmalignoms hat.



# KARDIOTOXIZITÄT

---

- CTx und RTx verursachen akute und chronische kardiovaskuläre Komplikationen, die zu den Hauptursachen der nicht-Krebs assoziierten Mortalität zählen
- Im Vgl. zu gesunden Geschwistern entwickeln Krebslangzeitüberlebende mit einer 10fach höheren Wkt. eine koronare Herzerkrankung und mit einer 15fach höheren Wkt. eine Herzinsuffizienz.

# KARDIOTOXIZITÄT - CHEMOTHERAPIE

kardiovaskuläre Toxizität	Substanz
Arrhythmie	Anthrazykline, 5-FU, Paclitaxel, Cisplatin
Bradykardie	Paclitaxel, Ifosfamid
Hypertonie	Cisplatin
Hypotonie	Zytokine, Paclitaxel, Etoposid
Kardiomyopathie	Anthrazykline, ATRA, Cyclophosphamid, Ifosfamid
Myokardischämie	5-FU, Cisplatin, Anthrazykline, Vincaalkaloide
Perikarditis	Anthrazykline, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Ifosfamid

# KARDIOTOXIZITÄT – ZIELGERICHTETE SUBSTANZEN

kardiovaskuläre Toxizität	Substanz
Myokardischämie	Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab
Angioödem	Imatinib, Dasatinib, Trastuzumab
Arrhythmie	Sunitinib, Sorafenib, Trastuzumab, Imatinib
arterielle Hypertonie	Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib
art. vaskuläre Ereignisse	Bevacizumab
Bradykardie	Thalidomid
Hypotonie	monoklonale Antikörper
Kardiomyopathie	Trastuzumab
kongestives Herzversagen	Trastuzumab, Imatinib
QT-Zeit Verlängerung	Nilotinib, Dasatinib, Lapatinib
Perikarderguss	Dasatinib
ventrikuläre Dysfunktion	Bortezomib, Sunitinib, Sorafenib, Dasatinib, Lapatinib, Trastuzumab, Imatinib
venöse Thrombembolien	Erlotinib, Lenalidomid, Thalidomid

Albini et al., JNCI 2010.  
 Yeh et al., JACC 2009.  
 Orphanos et al., Acta Onc 2009.  
 Cheng et al., Circ Res 2010.

# KARDIOTOXIZITÄT - RADIOTHERAPIE

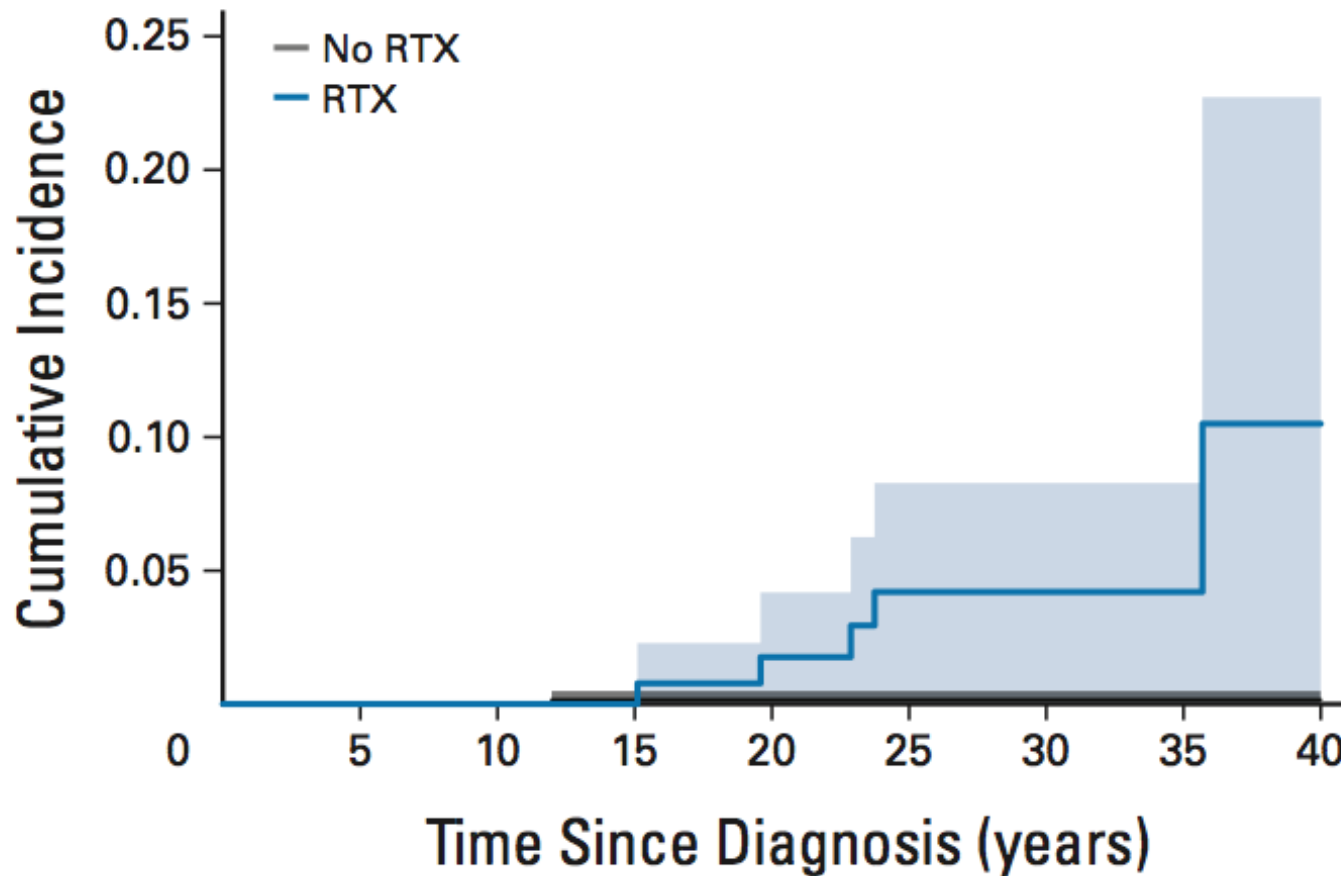
---

= radiation induced heart diseases = RHID

- klinisch inapparente histopathologische Veränderungen
- manifeste Erkrankung in bis zu 10%
- asymptomat. Perikardergüsse
- konstriktive Perikarditis
- subklin. Schäden an Klappenapparat, Reizleitungssystem, Myokard
- letales strahleninduziertes Koronarsyndrom

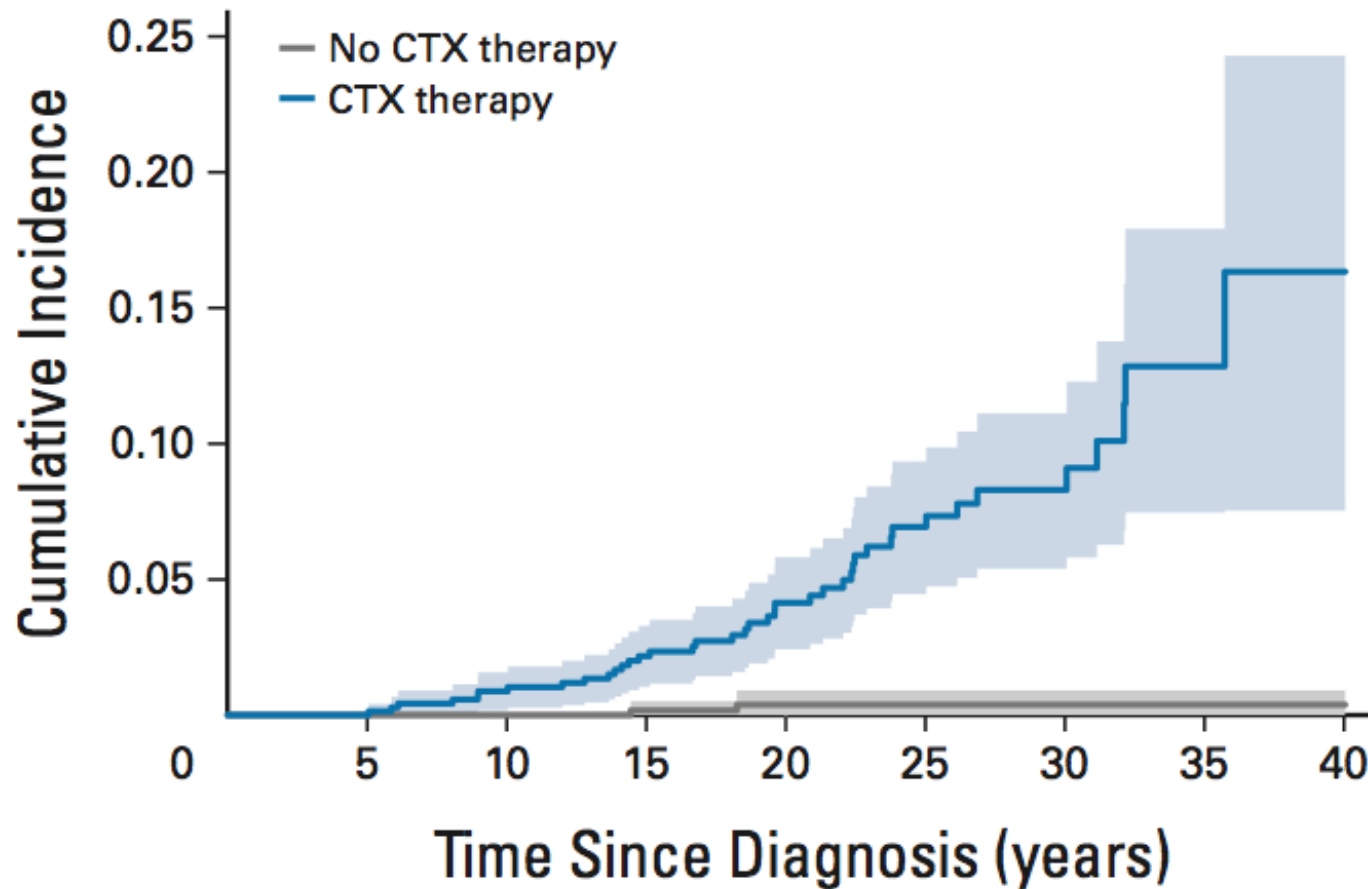
*Chello et al., Cardiovasc Surg 1996.*  
*Lee et al., Card Rev 2005.*

# LANGZEITKARDIOTOXIZITÄT - RTX



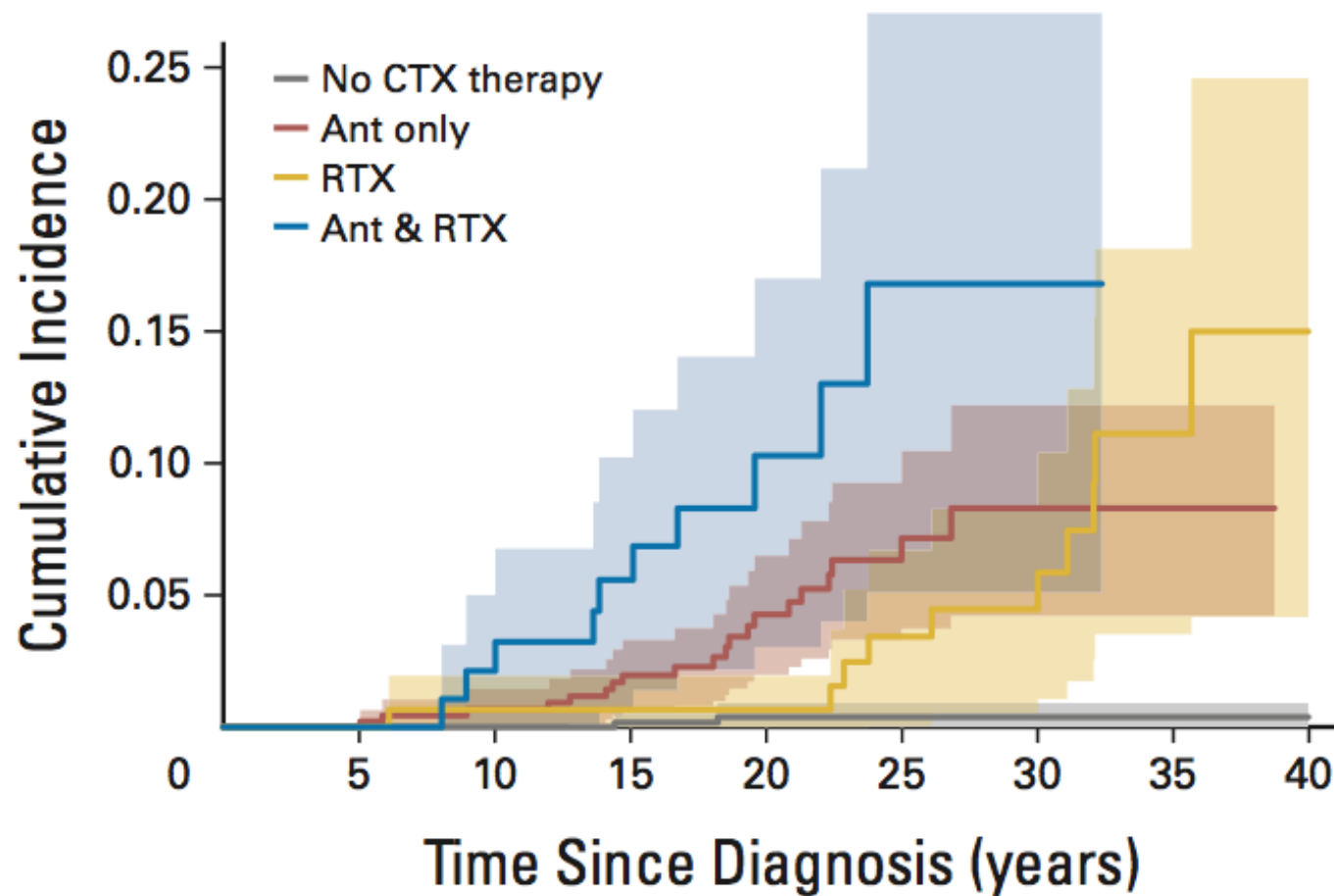
van der Pal et al., JCO 2012.

# LANGZEITKARDIOTOXIZITÄT - CTx



van der Pal et al., JCO 2012.

# LANGZEITKARDIOTOXIZITÄT - KOMB. THERAPIE



van der Pal et al., JCO 2012.

# KARDIOTOXIZITÄT

---

- 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



# ANTIHER2-GERICHTETE 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

# METABOLISCHES SYNDROM

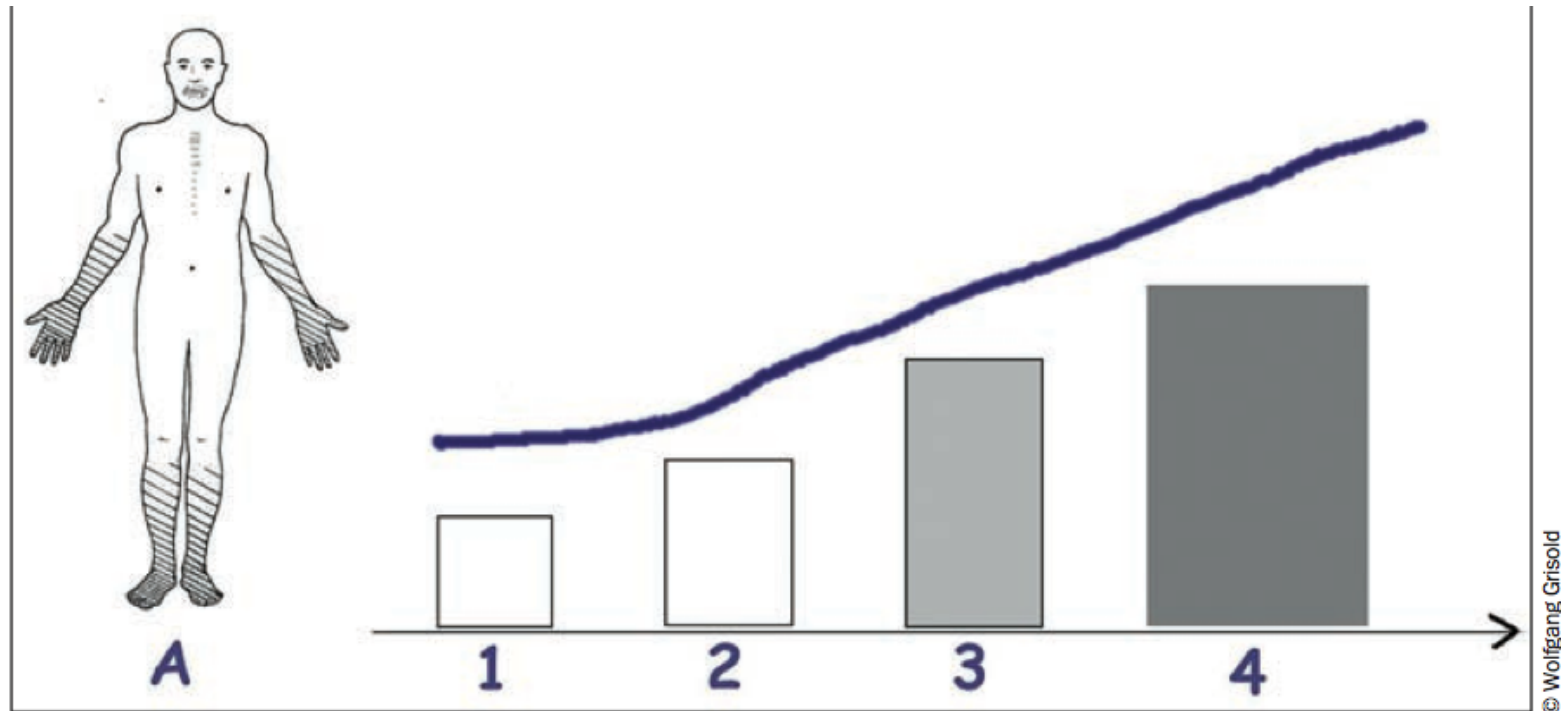
- Nach 3-4 Zyklen Platin-haltiger CTx erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und wesentlich früheres Eintreten als in der Normalbevölkerung, abhängig von der kumulativen Dosis
- Übergewicht (25-30%)
- Hyperlipidämie (30-80%)
- Arterielle Hypertonie (30-40%)
- Diabetes Typ II (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.

# PULMONALE TOXIZITÄT

---



# 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**

# CIPN

**Table 4.** Agents Associated with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy<sup>16,35-40</sup>

Chemotherapy Class	Example Drugs	Incidence (%)	Comments
Vinca alkaloids	Vincristine	30-57	Typically sensorimotor neuropathy, with autonomic features in 20%–30%. Dose dependent. “Coasting” (worsening symptoms weeks or months after the last dose of chemotherapy) may occur. May resolve within 3 months but more likely to persist with vincristine.
	Vinblastine	25-40	
	Vinorelbine	7-40	
	Vindesine		
Platinum compounds	Cisplatin	30-100	Sensory or sensorimotor neuropathy, autonomic features less common; ototoxicity may occur. Cumulative dose-dependent. Coasting is common.
	Carboplatin	6-42	
	Oxaliplatin	7-20	
Taxanes	Paclitaxel	57-83	Painful symmetrical distal sensory neuropathy. Motor effects less common. Paclitaxel protein-bound neuropathy is clinically less severe than paclitaxel. Symptoms may wax and wane. May ascend the limbs from distal site. Cumulative, dose-dependent. Coasting is common.
	Paclitaxel protein-bound	73 overall; 10-15 severe	
	Docetaxel	11-64 overall; 3-14 severe	
Proteasome inhibitors	Bortezomib	31-55 overall; 9-22 severe	Small-fiber sensory neuropathy, leading to therapy discontinuation in 4%. Motor and autonomic features common. Dose-dependent. Often resolves in 3-6 months but may persist.
Other	Thalidomide	25-83 overall; 15-28 severe	Sensory or sensorimotor neuropathy, with autonomic features in 56%. Dose-dependent. Persists for 1 year or longer.
	Lenalidomide	10-23 overall 1-3 severe	Similar to thalidomide.
	Ixabepilone	63 overall; 14 severe	Painful burning paresthesias, usually resolves within 4-6 weeks.
	Etoposide	1-2	Sensorimotor polyneuropathy with autonomic dysfunction.
	Cytarabine	Rare	Severe sensorimotor neuropathy, greater risk with high dose or in combination with daunorubicin or asparaginase. High dose: acute irreversible cerebellar syndrome.
	Ifosfamide	8	Neuropathy
	Suramin (investigational drug)	30 sensory; 5-10 motor	Distal sensorimotor polyneuropathy, subacute demyelinating polyradiculoneuropathy.

# CIPN - SYMPTOME

---

- Taubheitsgefühl
- Parästhesien z.T. brennend
- vermindertes Vibrationsempfinden
- kann zu ausgeprägter Ataxie führen
- gestörte Feinmotorik/Ungeschicklichkeit
- Juckreiz
- polyneuropathische Schmerzen
- selten motor. Ausfälle (Fußheberschwäche, Fallfuß)
- Muskelkrämpfe
- Lhermitte-Zeichen

# CIPN

---

- 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

# GESTÖRTES SEXUALVERHALTEN

---



kosmetische Probleme  
Dyspareunie  
verminderte vaginale  
Lubrikation



erektile Dysfunktion  
verfrühte Ejakulation

Libidoverlust  
Fatigue



# 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



HAMBURGER  
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

# SPÄTTOXIZITÄT

---

## Spättoxizität von **Chemotherapie**

- Sekundärneoplasien
- Infertilität
- Herzinsuffizienz
- Asthenie, „Chemo-Brain“,.....

## Spättoxizität von **molekularen Therapien**

- Zulassung der zielgerichteten Substanzen  
2003 Imatinib, Rituximab; Trastuzumab  
2004 Cetuximab  
2005 Bevacizumab  
2006 Sunitinib  
.....  
2011: mehr als 20 Substanzen



## FAZIT

---

- Langzeitüberleber sind eine große und größer werdende Patientengruppe
- Survivor aller Altersgruppen haben spezielle Gesundheitsbedürfnisse, die weit über die von Nicht-Krebs-Patienten hinausgehen
- die vorherrschenden Bedürfnisse dieser Patientengruppe beziehen sich auf körperliche Symptome, Funktionalität und psychosoziale Belange

FRAGE AN NIEDERGELASSENE ONKOLOGEN:  
„...BETREUEN SIE DIESE PATIENTEN“?

„das gehört zu den Aufgaben des Onkologen:  
Vorsorge, Behandlung, Nachsorge...“

„das ist eher haus- als fachärztliche  
Aufgabe...“

# WER BETREUT DEN PATIENTEN - UND ERMITTELT DEN POTENTIELLEN BEDARF AN UNTERSTÜTZUNG?

- Klinik?
- ambulanter Onkologe?
- Hausarzt?

# CANCER SURVIVORSHIP: HERAUSFORDERUNGEN

---

- mehr Langzeitüberlebende → Versorgung?
- schon strukturierte onkologische Nachsorge begrenzt, danach Strukturproblem
- zunehmende Anzahl „pseudo-kurativ“ Behandelte, bislang ohne Angebote → Forschungs- und Handlungsbedarf!

# FRAGEN?

---



[g.schilling@krebshamburg.de](mailto:g.schilling@krebshamburg.de)