

Nachkontrollen bei behandelten Krebspatienten – Cui bono?

Eine kritische Reflexion

Nachkontrollen, vielfach gerne als «Nachsorge» bezeichnet, werden gemeinhin als selbstverständlich und von vornherein als nützlich angesehen. Die kritische Durchsicht der (allerdings spärlichen) Fachliteratur zu diesem Thema spricht jedoch eine andere Sprache.

MARTIN F. FEY

SZO 2014; 2: 32–34.



Martin F. Fey

Cui bono? – diese Wendung ist auf den römischen Staatsmann Marcus Tullius Cicero zurückzuführen, der sie in einer Verteidigungsrede zu einem Mordfall aufbrachte. In der Neuzeit ist das Cui-bono-Prinzip immer noch en vogue, obwohl Wikipedia darauf hinweist, es könne zum Fehlschluss «cum hoc – ergo propter hoc» führen, mithin zu einer falschen oder nicht existenten Kausalitäts- oder Nutzenannahme. Genau diese Problematik trifft auf die Frage zu, ob die in der Medizin rege verfolgte Praxis, Patienten mit behandelten Tumorleiden regelmässig nachzu kontrollieren, in jedem Fall zielführend ist.

Zweck von Nachkontrollen und potenzielle Folgen

Ziel und Zweck von Nachkontrollen in der Onkologie müssten sein, Rezidive im asymptomatischen Stadium früh zu erfassen. Das hätte zur Folge:

- ▲ Die Frühdiagnose eines Rezidivs erfordere logischerweise eine umgehende Frühbehandlung.
- ▲ Die Frühbehandlung müsste dem Patienten einen klar erkennbaren Nutzen bieten im Vergleich zu einer später eingeleiteten Therapie im fortgeschritteneren, symptomatischen Stadium.
- ▲ Da früh erfasste Rezidive definitionsgemäss symptomfrei sind, wäre demnach nicht die Besserung der Lebensqualität (bei asymptomatischen Patienten ohnehin ein schwieriges Unterfangen) in den Vordergrund zu stellen, sondern die Verlängerung der (tumorfreien) Überlebenszeit oder gar eine definitive Heilung durch Frühtherapie.

Die Frühdetektion von asymptomatischen Rezidiven ist somit nur sinnvoll, wenn eine relevante Chance besteht, Rezidivtumoren zu operieren und/oder zu bestrahlen (kurative lokale Therapie) oder sie mit besseren Chancen früh medikamentös zu behandeln.

Frühdiagnose und -therapie des Rezidivs: wann sinnvoll?

Diese Möglichkeiten (Primate) gelten nur für wenige onkologische Situationen. So darf man davon ausgehen, dass asymptomatische Rezidive von hoch che-

Die Frühdetektion von asymptomatischen Rezidiven ist nur sinnvoll, wenn eine relevante Chance besteht, Rezidivtumoren zu operieren und/oder zu bestrahlen (kurative lokale Therapie) oder sie mit besseren Chancen früh medikamentös zu behandeln.

mosensitiven Tumoren besser früh als spät mit «Salvage»-Therapien angegangen werden. Dazu zählen Rezidive hochgradig maligner Non-Hodgkin-Lymphome, ferner Rezidive von Keimzelltumoren. Bei Karzinom-Rezidiven lassen sich nur wenige Beispiele herauschälen, wo gute Evidenz für Frühdiagnose und Frühtherapie mit einem realistischen kurativen Behandlungsziel vorliegt.

Bei Karzinom-Rezidiven lassen sich nur wenige Beispiele herauschälen, wo gute Evidenz für Frühdiagnose und Frühtherapie mit einem realistischen kurativen Behandlungsziel vorliegt.

Zu diesen Tumoren gehören namentlich kolorektale Karzinome (1, 2). Da beim Kolonkarzinom nicht selten einzelne operable Lebermetastasen im Verlauf auftreten, ist es gut belegte Usanz, Nachkontrollen durchzuführen und Patienten beim Vorliegen von Leber- (oder Lungen-)Metastasen radikal zu operieren – mit oder ohne begleitende (prä- oder postoperative) medikamentöse Therapie. Dieses Prinzip hat richtigerweise in die Empfehlungen der Fachgesellschaft

der Schweizer Gastroenterologen FMH (FAGAS) zur Nachsorge nach kurativ operiertem kolorektalem Karzinom Eingang gefunden.

Es fällt schwer, aus anderen Bereichen der Onkologie vergleichbar gut dokumentierte Beispiele heranzuziehen. Schon vor 20 Jahren belegte die GIVIO-Studie, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom intensive Nachkontrollen mit Knochenszintigrammen, Leberultraschall, Thoraxröntgenbild und diversen Labortests am Gesamtverlauf dieser Krankheit (sofern Rezidive auftreten) nichts Wesentliches ändern (3). Vernünftigerweise hat diese Studie (sowie andere) ihren Niederschlag in der Praxis gefunden, indem praktisch allorts auf diverse bildgebende Verfahren zur Suche nach Fernmetastasen verzichtet wird.

Dieses Beispiel sollte auch in anderen Bereichen der Onkologie Schule machen. Beim Melanom ist es mittlerweile gut dokumentiert, dass Nachkontrollen mit diversen bildgebenden Verfahren (inkl. PET) insgesamt keine Vorteile bieten (4). Gerade aus der Melanomaliteratur wird ersichtlich, dass viele Rezidive derartiger Tumoren ohnehin im kontrollfreien Intervall von den Patienten selbst erfasst und gemeldet werden, was letztlich Sinn und Zweck strukturierter Nachkontrollen infrage stellt.

Ein weiterer Aspekt von Nachkontrollen (v.a. mit bildgebenden Verfahren, d.h. CT oder PET) wurde über viele Jahre oder Jahrzehnte vernachlässigt. CT und PET führen zu einer Exposition ionisierender Bestrahlung, und zwar zu einem wesentlich höheren Ausmass als das bei herkömmlichen Thoraxröntgenbildern oder konventionellen Knochenaufnahmen der Fall ist. Neuere Zusammenstellungen belegen, dass 0,4 bis möglicherweise 2,0% aller Krebsfälle in den Vereinigten Staaten durch Strahlenexposition von CT-Aufnahmen bedingt sind (5). Besonders kritisch wäre eine Exposition gegenüber repetitiven CT- (oder PET)-Untersuchungen im Kindes- oder im jugendlichen Erwachsenenalter. Eine Studie kommt zum Schluss, dass ein CT selbstverständlich durchgeführt werden soll, wenn die Indikation «niet- und nagelfest» gesichert ist, nicht aber, wenn sie «auf wackeligen Beinen steht» (5). Unter diesem Aspekt würden jährlich bei 20 Millionen erwachsenen Amerikanern und (besonders kritisch!) bei 1 Million Kindern in den USA CT-Untersuchungen durchgeführt, die nicht nötig sind, aber zu Strahlenexposition führen. Ein Teil davon ist auf radiologische Nachkontrollen behandelter Tumorpatienten zurückzuführen, denen daraus kein gesicherter Nutzen erwächst.

Tumormarker in der Nachkontrolle: Terror durch Zahlengläubigkeit?

Eo ipso gelten die dargelegten kritischen Überlegungen nicht nur für Nachkontrollen mit bildgebenden Verfahren, sondern auch für Nachkontrollen mit diversen Tumormarkern. Eine Studie des UK Medical

Research Council und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer ging der Frage nach, ob sich repetitive Bestimmungen des Markers CA-125 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom lohnen (6). Das Resultat war (vorhersehbar) eher ernüchternd: «Our findings showed no evidence of a survival benefit with early treatment of relapse on the basis of a raised CA-125, and therefore the value of routine measurement of CA-125 in the follow-up of patients with ovarian cancer is not proven.» Es ist interessant, dass diese meines Erachtens saubere und simple Studie in Fachkreisen eine erhebliche Kontroverse ausgelöst hat (7). Es ist hier nicht der Ort, um auf diese Argumente im Einzelnen einzugehen. Die Studie beleuchtet meines Erachtens jedoch einen «Proof of principle»-Aspekt, wonach bei Nachkontrollen nicht eine Laborzahl (das Resultat einer CA-125-Messung) für klinisch therapeutische Entscheide ausschlaggebend ist, sondern die Gesamtsituation der betroffenen Patientin.

Repetitive Messungen von Tumormarkern schüren Zahlengläubigkeit, was mitunter zu einem «Tumormarker-Terrorismus» ausartet.

Repetitive Messungen von Tumormarkern schüren Zahlengläubigkeit nicht nur bei den Ärzten, sondern vor allem auch bei den Patienten, was mitunter zu einem «Tumormarker-Terrorismus» ausartet. Ein ausgezeichnetes Beispiel für diese Problematik sind Verlaufskontrollen bei Patienten mit Prostatakarzinom, die «PSA-gläubig» werden. Veränderungen des Markers werden achtsam und furchtsam beobachtet, und viele von uns haben Patienten in Erinnerung, die aufgeschreckt (terrorisiert) in die Sprechstunde kommen, weil sich ihr PSA-Wert verdoppelt habe (bspw. von einem Ausgangswert von 0,2 µg/l auf 0,4 µg/l!). Es gibt gute Studien, die belegen, dass die Frühdiagnose eines in der Regel nicht operablen disseminierten Rezidivs eines Prostatakarzinoms nicht wirklich relevant für das klinische Endresultat dieser Patienten ist. Die Frühdiagnose eines asymptomatischen Rezidivs hätte ja in diesen Fällen den Früheinsatz einer Androgenentzugstherapie zur Folge; eine grosse EORTC-Studie mit einem langen Follow-up (12 Jahre) belegt zwar «a 30% reduction in metastases in favour of immediate ADT but no significant difference in time to castration-resistant disease or prostate cancer death» (8).

Aktuelles Fazit

Als langjähriger «Szenebeobachter» vermute ich, dass in der Onkologie (meine eigene Sprechstunde nicht ausgenommen) in der Regel viel zu viele Nachkontrollen, vor allem mithilfe technischer Verfahren (Radiologie und Labor) durchgeführt werden. Nur

wenige sind wirklich geeignet, die eingangs dargestellten Punkte nachweislich zu erfüllen.

Dass wir uns deswegen nach Abschluss einer Behandlung nicht mehr um unsere Patienten kümmern sollen, wäre jedoch verfehlt. Regelmässige klinische Besprechungen und die gezielte Abklärung von Symptomen oder pathologischen Befunden im inter-

Regelmässige klinische Besprechungen und die gezielte Abklärung von Symptomen oder pathologischen Befunden im internistischen Status sind zweifelsohne sinnvoll und empfehlenswert.

nistischen Status sind zweifelsohne sinnvoll und empfehlenswert. Vielleicht besinnen wir uns in unseren Sprechstunden vermehrt auf die klinische Betreuung, saubere Zwischenanamnesen seit der letzten Kontrolle und einen guten internistischen Status (auch wenn die Ausbeute an Tarmed-Taxpunkten dabei mager ist) anstelle von arbiträren Nachkontrollschema mit repetitiven Labor- und Radiologieuntersuchungen.

Stellen Sie doch bei jedem künftigen Patienten, den Sie für Nachkontrollen aufbieten, die eingangs gestellte Frage «Cui bono?», bevor Sie Tumormarker ankreuzen und Zeit für das Ausfüllen von Radiologie-Anmeldeformularen aufwenden! ▲

Prof. Dr. med. Martin F. Fey

Chefarzt/Klinikdirektor

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie

Inselspital

3010 Bern

E-Mail: martin.fey@insel.ch

Quellen:

1. Renehan AG et al.: Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis randomized trials. *BMJ* 2002; 324: 1–8.
2. Criblez D.: Die revidierten FAGAS-Empfehlungen zur Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und kurativ operiertem kolorektalem Karzinom. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 611.
3. The GIVIO Investigators.: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. *JAMA* 1994; 271: 1587.
4. Hofmann U. et al.: Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patients' survival. *BJC* 2002; 87: 151.
5. Brenner DJ, Hall EJ.: Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *NEJM* 2007; 357: 2277.
6. Rustin GJS et al.: Early vs. delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955) – a randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 1155.
7. Chitale R.: Monitoring ovarian cancer: CA-125 trial stirs controversy. *JNCI* 2009; 101: 1233.
8. Studer UE et al.: Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: Final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. *Eur Urol* 2013 (Jul 24). Epub ahead of print.