

Endokrine Therapie beim Brustkrebs

Die endokrine, also antihormonelle Therapie gehört neben der Operation, der Chemotherapie und Bestrahlung zu den wichtigsten Brustkrebsbehandlungen.

Ziel der endokrinen Therapie

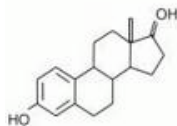
Bei einem Brustkrebs (Mammakarzinom) im Frühstadium erhöht die Antihormontherapie die Heilungschancen. Bei einem fortgeschrittenen Brustkrebs-Stadium kann die Antihormontherapie das Wachstum der Tumorzellen verlangsamen und ein Fortschreiten der Erkrankung zum Teil über längere Zeit hinauszögern.

Voraussetzungen für die endokrine Therapie und Wirkprinzip

Bei ungefähr zwei Dritteln aller Patientinnen mit Brustkrebs kommt eine antihormonelle Behandlung zum Einsatz. Voraussetzung ist, dass die Tumorzellen für die weiblichen Hormone (Östrogene und/oder Progesteron) Hormonrezeptoren (Bindungsstellen) aufweisen. Östrogenrezeptoren spielen dabei die grössere Rolle.

Die weiblichen Hormone stellen einen wichtigen Wachstumsfaktor für die Tumorzellen dar. Indem sie sich an die Rezeptoren binden, regen sie das Wachstum der Tumorzellen an. Eine endokrine Behandlung soll somit den Einfluss der körpereigenen Hormone auf das Wachstum von Tumorzellen blockieren.

Ob Hormonrezeptoren vorhanden sind, bestimmt der Pathologe / die Pathologin am Mikroskop anhand der entnommenen Gewebeprobe aus der Brust (Biopsie) oder anhand des bei der Operation entnommenen Gewebes. Brustkrebszellen, welche auf Hormone ansprechen, bezeichnet man als "hormonsensitiv".



Estradiol

Chemische Struktur
eines Östrogens

Unterscheidung adjuvante und eine palliative Situation

In der adjuvanten Situation erhält eine Patientin Antihormone nach einer Operation eines auf die Brust und allfällig auf die Achsellymphknoten beschränkten Tumors (frühes Stadium). Mittels weiterer Untersuchungen (Röntgenbild der Lunge, Ultraschallbild der Leber und Knochenszintigramm) konnten weitere Metastasen ausgeschlossen werden. In dieser Situation ist das Ziel eine Heilung.

In der palliativen Situation sind bereits Metastasen in anderen Organen vorhanden. Je nach Ausdehnung der Metastasen und je nach befallenen Organen kann eine Antihormontherapie eingesetzt werden. Bei ausbleibendem Ansprechen stehen uns heute verschiedene Antihormontherapien zur Verfügung, womit im weiteren Verlauf ev. auf eine andere Antihormontherapie gewechselt werden. Falls diese Behandlung nicht mehr genügend Wirkung zeigen sollte, kommt in der Regel eine Chemotherapie zum Einsatz. In der palliativen Situation geht es darum, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszuzögern und das Überleben mit einer möglichst guten Lebensqualität zu verlängern.

Zur antihormonellen Therapie stehen drei Substanzgruppen zur Verfügung:

A) **Antiöstrogene** (Tamoxifen, Toremifen)

Antiöstrogene blockieren die Östrogenrezeptoren auf der Tumorzelle und verhindern somit die Bindung des körpereigenen Östrogens an die Zelle. Tamoxifen kann bei Frauen vor oder nach der Menopause eingesetzt werden. Seit den 70er Jahren kommt Tamoxifen gegen Brustkrebs zum Einsatz.

B) **Aromatasehemmer** (Letrozol, Anastrozol, Exemestan)

Die Aromatasehemmer blockieren die Östrogenproduktion, indem sie die für die Umwandlung zum Östrogen verantwortliche Aromatase hemmen. Dadurch kommt es zu einem Östrogenentzug im weiblichen Körper. Aromatasehemmer werden nur bei Frauen nach der Menopause eingesetzt.

Die Aromatasehemmer sind in der adjuvanten Situation in der Schweiz erst seit ca. 2004 zugelassen. Bisher konnte gezeigt werden, dass unter Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen signifikant weniger Rückfälle auftreten. Das Gesamtüberleben konnte allerdings bislang nicht verlängert werden.

In der palliativen Situation wird das Gesamtüberleben mit Aromatasehemmern im Vergleich zum Tamoxifen im Durchschnitt verlängert.

Aromatasehemmer sind fast achtmal teurer als Tamoxifen, dessen Patent abgelaufen ist und von welchem günstigere Generika erhältlich sind.

C) **LHRH Analoga** (Goserelin, Leuprorelin)

LHRH-Analoga sind künstlich hergestellte Moleküle, welche als Depot unter die Haut gespritzt werden. Sie wirken als Steuerungshormone der Hirnanhangdrüse und unterdrücken dadurch die Hormonproduktion in den Eierstöcken.

Es kommt im gesamten Körper zu einem Mangel an Östrogenen. Somit wird hormonsensitiven Tumorzellen der Wachstumsreiz entzogen. Die Unterdrückung der Menstruation durch ein LHRH Analogon ist reversibel. Nach Absetzen des Medikaments setzt – altersabhängig – die Menstruation wieder ein.

Aktuelle Studien untersuchen, ob bei Frauen vor der Menopause in der adjuvanten Situation die Behandlung mit Tamoxifen allenfalls durch ein LHRH Analogon ergänzt werden soll.

Kriterien der Therapiewahl

Die Wahl der Antihormon-Behandlung hängt vom Alter der betroffenen Frau ab, resp. ob sie vor oder nach Eintritt der Wechseljahre ist. Aromatasehemmer kommen nur für postmenopausale Frauen in Frage. In der adjuvanten Situation ist auch das Rückfallrisiko mitentscheidend. Dieses wiederum wird durch mehrere Faktoren beeinflusst (Tumorgrosse, Anzahl befallener Achsellymphknoten, Aggressivität der Tumorzellen und weitere).

Häufig kommt auch eine Kombination von zwei verschiedenen Medikamenten zum Einsatz, also zum Beispiel ein Aromatasehemmer während zwei Jahren gefolgt von Tamoxifen über drei Jahre (sogenannte Switch-Therapie).

Therapiedauer

Die Therapiedauer beträgt in der adjuvanten Situation in der Regel fünf Jahre. Gelegentlich kann auch eine längere Therapiedauer empfohlen werden. In der palliativen Situation wird die antihormonelle Therapie bis zum Krankheitsfortschreiten eingenommen.

Wie wird die endokrine Therapie eingenommen?

Die antihormonelle Therapie wird in Form einer Tablette täglich und kontinuierlich eingenommen. Ausnahmen sind LHRH Analoga, welche monatlich oder alle drei Monate subkutan, also ins Fettgewebe, gespritzt werden (adjuvante Situation) und Fulvestrant, welches einmal monatlich intramuskulär gespritzt wird (palliative Situation).

Nebenwirkungen

Die Antihormontherapie bewirkt einen Entzug der Östrogene im Körper der Frau. Dadurch können als Nebenwirkungen Wechseljahrbeschwerden auftreten, wie zum Beispiel Hitzewallungen, Schweissausbrüche, Stimmungsschwankungen, vaginale Trockenheit oder eine verminderte Libido. Muskel- oder Gelenksbeschwerden, eine Osteoporose (Verminderung der Knochendichte), oder eine leicht erhöhte Thromboseneigung können unter Aromatasehemmern häufiger auftreten als unter Tamoxifen.

Behandlung von möglichen Nebenwirkungen

Gelegentlich ist der Einsatz von pflanzlichen Mitteln oder Antidepressiva notwendig zur Behandlung der Hitzewallungen. Zur Vorbeugung einer Osteoporose sollten Patientinnen, welche mit einem Aromatasehemmer behandelt werden, Vitamin D und Calcium einnehmen. Allenfalls ist auch eine Knochendichtemessung angezeigt und eine

Behandlung einer eventuell bereits vorhandenen verminderten Knochendichte. Sportliche Betätigungen beeinflussen den Erhalt der Knochendichte ebenfalls günstig.

Vorteile der Antihormontherapie

Die Antihormontherapie wirkt im ganzen Körper und nicht nur lokal wie zum Beispiel die Strahlentherapie. Die endokrine Therapie wirkt zielgerichtet, indem sie die Bindung von Östrogenen an den Rezeptor der Tumorzelle verhindert oder indem die Östrogenbildung unterdrückt wird. Hormonunabhängige gesunde Zellen werden von einer Antihormontherapie nicht beeinflusst, im Gegensatz zu den meisten Chemotherapeutika, welche nicht spezifisch wirken und auch gesunde Zellen angreifen. Durch die bessere Verträglichkeit der endokrinen Therapie können diese Medikamente über mehrere Jahre eingenommen werden.