

Chemotherapie

Eine Chemotherapie wird auch als zytostatische Therapie bezeichnet. Bei der zytostatischen Therapie handelt es sich um Wirkstoffe, die die Vermehrung der Tumorzellen hemmen und deshalb auch Zytostatika („Zellstopper“) genannt werden. Beim Brustkrebs wird die Chemotherapie mit unterschiedlicher Zielsetzung angewandt. Je nach Phase der Brustkrebserkrankung unterscheiden wir drei verschiedene Anwendungen:

A) **Adjuvante Chemotherapie:** Die Chemotherapie gelangt nach der Erst- oder Zweitoperation zum Einsatz, falls der Tumor auf die Brust und eventuell auf die Achsellymphknoten beschränkt ist. Die Chemotherapie wird mit dem Ziel, im Körper möglicherweise noch vorhandene Tumorzellen (so genannte Mikrometastasen bzw. eine geringe Tumorzellaussaat) zu zerstören, angewandt. Studien ergaben, dass sich diese zusätzliche Behandlung lohnt: Rückfall- und Sterberisiko sinken bei unterstützender Chemotherapie gegenüber der alleinigen Operation sowohl kurz- als auch langfristig. Allerdings benötigen nicht alle Frauen nach einer Brustkrebsoperation eine Chemotherapie. Vorzugsweise wird die Chemotherapie bei jungen Frauen oder Frauen mit biologisch ungünstigen oder fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt. Auch ältere Frauen können durch sie einen Vorteil gewinnen. Voraussetzung ist hier jedoch das Fehlen zusätzlicher schwerer Begleiterkrankungen.

Wichtige Faktoren, welche eine Prognose über eine schon stattgefundene Tumorzellaussaat ermöglichen, sind:

- Der Befall der Achsellymphknoten.
- Die Grösse des Muttertumors in der Brust.

- Das Alter der Patientin und die Frage, ob sie noch eine Regelblutung hat.
- Die Histologie (Gewebebild), das Tumorstadium und der Entartungsgrad des Tumors (unter dem Mikroskop bestimmt).
- Das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von Hormonrezeptoren (Andockstellen für weibliche Sexualhormone) in den Tumorzellen.
- Der Status des so genannten HER-2-Rezeptors. Es handelt sich hier um Andockstellen des Wachstumsfaktors. Tumoren mit vielen Andockstellen sind biologisch aggressiver.
- Das Vorhandensein von Einbrüchen in Blutgefässe.

Trotz der Kenntnis dieser Faktoren sind die Prognosen nicht immer exakt, weshalb auch heute noch viele Frauen ohne Tumorzellaussaat (Mikrometastasen) eine adjuvante Chemotherapie erhalten. In grösseren Studien werden neue Methoden erforscht (genetische Untersuchungen des Tumors), um die Aussage über eine schon stattgefundenen Tumorzellaussaat (Mikrometastasierung) verbessern zu können.

B) Primäre oder neoadjuvante Chemotherapie: Die Chemotherapie wird mit dem Ziel eingesetzt, den Brustkrebs zu verkleinern, damit möglicherweise brusterhaltend operiert werden kann und dabei im Körper noch vorhandene Tumorzellen zu zerstören. Zum Einsatz gelangt sie somit bei grossen, rasch wachsenden oder entzündlichen (inflammatorischen) Tumoren. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie beobachten zu können und eine Vorstellung über die Empfindlichkeit des Tumors auf spezifische Chemotherapien zu gewinnen. Die Hoffnung, durch die primäre Chemotherapie die Rate brusterhaltender Operationen deutlich zu erhöhen, hat sich nicht bewahrheitet. Ebenso hat sich die Hoffnung, durch den früheren Einsatz der Chemotherapie vor der Operation Mikrometastasen besser zu

zerstören, bisher nicht erfüllt. Im Rahmen grosser Studien wird aktuell untersucht, inwieweit durch dieses Behandlungskonzept die Rate brusterhaltender Therapien und die Tumorkontrolle in der Brust und im Körper verbessert werden kann.

C) Palliative Chemotherapie: Das Hauptziel besteht darin, im Körper schon angesiedelte sichtbare Metastasen zu verkleinern und dadurch Beschwerden von Seiten des Tumors zu verringern. Bei Ansprechen des Tumors werden durch den Tumor verursachte Symptome wie Schmerzen, Atemnot, Appetitstörungen und anderes mehr positiv beeinflusst und damit die Lebensqualität erhalten. Weiter wird versucht, das Leben zu verlängern.

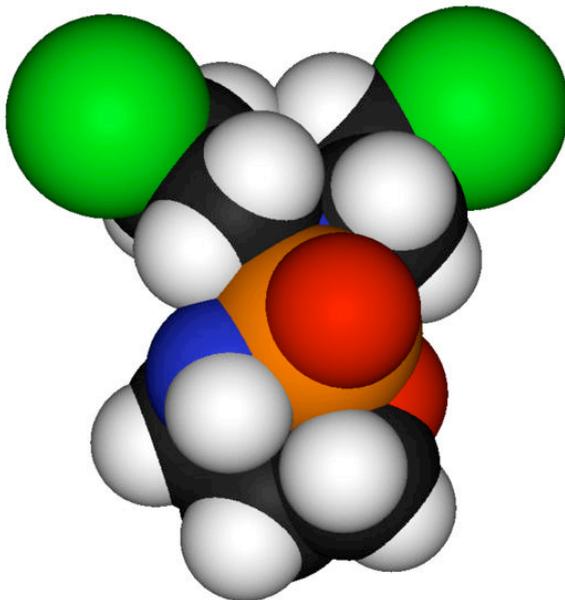
Sowohl bei der adjuvanten und neoadjuvanten wie auch palliativen Chemotherapie werden Wirkstoffe verabreicht, die die Vermehrung der Tumorzellen hemmen. In erster Linie handelt es sich um Substanzen, die eine normale Zellteilung verhindern. Ihre Wirksamkeit an den Zellen ist umso höher, je schneller sich diese vermehren. Da Brustkrebszellen häufig eine hohe Vermehrungsrate haben, sich also schnell teilen, sind sie gegenüber der Chemotherapie empfindlicher. Leider werden auch gesunde Zellen durch die Zytostatika in Mitleidenschaft gezogen. Die Wirkung der Chemotherapie auch auf gesunde schnellteilende Körpergewebe wie Knochenmark, Haarwurzeln, Schleimhäute des Mundes und des Magen-Darm-Traktes erklärt häufig anzutreffende Nebenwirkungen wie erhöhte Infektanfälligkeit, Haarausfall, Mundschleimhautentzündungen, Müdigkeit und Durchfall. Nicht jede Form von Brustkrebs kann und muss durch eine Chemotherapie behandelt werden. Weil gewisse Tumoren auf die Chemotherapie unempfindlich (resistent) sind, profitiert leider nicht jede Patientin von dieser Behandlung.

Es gibt verschiedene Gruppen von Zytostatika, die in unterschiedliche Phasen des Zellzyklus eingreifen. Die Kombination der verschiedener Wirkstoffe und Wirkmechanismen erhöht die Chance, viele Tumorzellen zu zerstören.

Bei Brustkrebs kommen folgende Wirkstoffklassen zum Einsatz:

- **Alkylanzien**

Zu den bei Brustkrebs eingesetzten Vertretern der Alkylanzien gehört Cyclophosphamid. Es lagert sich im Zellkern an das menschliche Erbgut (DNA) und bewirkt entweder ein Auseinanderbrechen der DNA-Stränge oder deren enge Vernetzung. Hierdurch wird die Weitergabe des Erbguts bei der Zellteilung verhindert. Cyclophosphamid wird bei Brustkrebs ausschließlich in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet.



Cyclophosphamid

- **Anthrazykline**

Anthrazykline gehören zur Gruppe der Antibiotika und hemmen den Aufbau des menschlichen Erbgutes (DNA und RNA). Eingesetzt werden vor allem die

Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin, in Kombination mit Taxanen, Fluorouracil (5-FU), Methotrexat (MTX) und/oder Cyclophosphamid.

- **Antimetabolite**

Zur Wirkstoffklasse der Antimetabolite gehören Fluorouracil (5-FU), eines der ältesten Zytostatika, Capecitabin, Methotrexat (MTX) und Gemcitabin. Sie gleichen Bausteinen des Tumors. Beim Aufbau des Erbgutes führen diese falschen Bausteine dann zur Störung der Zellvermehrung. Antimetabolite werden häufig mit anderen Zytostatika (insbesondere Anthrazyklinen und Cyclophosphamid) kombiniert.

- **Taxane**

Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel werden aus der Eibe gewonnen und zählen zu den wirksamsten Chemotherapeutika gegen Brustkrebs. Vor allem Patientinnen mit einem Befall der Achsellymphknoten oder besonders aggressive Tumoren ohne Befall der Achsellymphknoten profitieren. Taxane werden in der Regel in Kombination mit Anthrazyklinen verabreicht. Sie beeinflussen den so genannten Spindelapparat, der für die exakte Teilung der Krebszelle verantwortlich ist. Ausserdem schädigen sie das Erbgut und die Zellwand.



Taxus brevifolia bzw. pazifische Eibe

Autorenschaft: Dr. med. B.A. Bättig

Wissenschaftliche Redaktion: Dr. med. B.A. Bättig, PD Dr. med. P.R. Hilfiker, Prof. Dr. med. O.R. Köchli

- **Vinca-Alkaloide**

Vinca-Alkaloide wie Vinorelbin oder Vincristin stammen aus der Pflanzenart rosafarbene Catharanthe (Immergrün). Sie verhindern die Zellteilung und beeinflussen insbesondere sich schnell teilende Krebszellen.



(*Vinca major*, bzw. Immergrün)

Zytostatika können unterschiedlich verabreicht werden. Es werden Monotherapien mit Einsatz nur einer Substanz, Polychemotherapien mit Einsatz mehrerer Substanzen, sequentielle Therapien mit Einsatz unterschiedlicher Substanzen nacheinander und dosisdichte Therapien mit Gabe der Chemotherapie in zeitverkürzten Intervallen unterschieden.

Bei den Polychemotherapien werden die Zytostatikakombinationen in der Regel mit Abkürzungen der Anfangsbuchstaben der verwendeten Zytostatika benannt.

Gebräuchliche Abkürzungen einiger adjuvanten Chemotherapie sind:

Autorenschaft: Dr. med. B.A. Bättig

Wissenschaftliche Redaktion: Dr. med. B.A. Bättig, PD Dr. med. P.R. Hilfiker, Prof. Dr. med. O.R. Köchli

- CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil
- E-CMF: Epirubicin gefolgt von CMF
- AC/EC: Doxorubicin, Cyclophosphamid/ Epirubicin, Cyclophosphamid
- DC: Docetaxel, Cyclophosphamid
- FAC/ FEC: Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid/ Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
- FEC-D: FEC gefolgt von Docetaxel
- AC-P: AC gefolgt von Paclitaxel
- dd AC-P: dosisdichte, d.h. zeitlich geraffte Verabreichung von AC gefolgt von Paclitaxel.
- TAC: Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid

Die Chemotherapieregimes zeigen eine unterschiedliche Wirkungsstärke und werden je nach zugrundeliegendem Rückfallrisiko ausgewählt. Dabei hat sich gezeigt, dass die Hochdosistherapie gegenüber der konventionellen Verabreichung nicht überlegen ist.

Die meisten Chemotherapien werden heutzutage ambulant verabreicht. Die Anwendung erfolgt über eine Infusion. Üblicherweise wird dafür eine Vene auf der durch den Brustkrebs nicht betroffenen Armseite benützt. Vor der Verabreichung der Chemotherapie werden in der Regel moderne Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen angewandt. Bei den Armvenen reizenden Chemotherapien oder zarten Venen kann die Chemotherapie auch über einen sogenannten Port-a-Cath verabreicht werden. Es handelt sich dabei um ein unter der Brusthaut eingepflanztes Kammersystem mit Verbindung zu einer grossen inneren Körpervene, welches von aussen durch spezielle Nadeln angestochen werden kann. Orale, d.h. über Mund eingenommene Zytostatika spielen eine untergeordnete Rolle.

Durch vermehrtes Wissen und die Einführung unterstützender Medikamente hat sich die Verträglichkeit der Chemotherapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Trotzdem sind Nebenwirkungen immer noch häufig. Zu nennen sind dabei:

- Übelkeit und Erbrechen
- Durchfall, Appetitlosigkeit, Entzündungen der Mundschleimhaut, Schmerzen beim Schlucken
- Haarausfall
- Störungen der Blutbildung mit Blutarmut (Anämie)
- erhöhte Infektanfälligkeit (Immunschwäche)
- Gefühlsstörungen an Händen und Füßen (sogenannte Polyneuropathie)
- anhaltende Erschöpfung und Müdigkeit
- vorübergehende Störungen geistiger Funktionen, z.B. Konzentrationsschwäche und Beeinträchtigung der Merkfähigkeit
- Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) durch Anthrazykline (v. a. Doxorubicin, seltener bei Epirubicin). Die Störung ist dosisabhängig, deshalb sollte eine festgelegte Gesamtdosis an Anthrazyklinen nicht überschritten werden.

Die Nebenwirkungen treten in unterschiedlicher Reihenfolge nach der Therapie auf, teilweise rasch oder mit grossen zeitlichen Verspätungen. Meistens sind sie nur vorübergehender Natur.

Sie werden so gut wie möglich behandelt, z.B. mit Medikamenten gegen Übelkeit oder Verstopfung, Perückenadaptation, evtl. Transfusionen von roten Blutkörperchen oder Spritzen zur schnelleren Erholung der weissen Blutkörperchen.

Bei starken Nebenwirkungen wird bis zur Erholung eine Chemotherapiepause eingelegt.