

SOMATISCHE ASPEKTE DES BRUSTKREBSSES

Christoph Lindner

Zusammenfassung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau mit einer Inzidenz von 7 - 10 % in den westlichen Ländern. Ätiologisch spielen nach heutigen Erkenntnissen sowohl endogene Faktoren (genetische Disposition, hormonelles Milieu) als auch exogene Noxen (Ernährung, Umweltfaktoren) eine Rolle. In der Diagnostik des Mammakarzinoms sind der klinische Befund und die Mammographie entscheidend. Bei der primären operativen Therapie wird je nach individuellem Befund ein brusterhaltendes Vorgehen (großzügige Tumorektomie und Bestrahlung der erhaltenen Brust) oder eine Mastektomie gewählt. In beiden Fällen erfolgt zusätzlich eine Entfernung der axillären Lymphknoten. Darüber hinaus wird häufig eine adjuvante Systemtherapie der Operation angeschlossen. Eine Besonderheit des Mammakarzinoms liegt in seiner oft vorhandenen Hormonabhängigkeit. Es können daher neben Chemotherapeutika auch endokrine Therapieschritte zur Anwendung kommen. Hat ein Mammakarzinom Fernmetastasen ausgebildet, so ist eine Heilung nicht mehr möglich. Bei der palliativen Therapie des Mammakarzinoms kommen in der Abhängigkeit der vorliegenden Befunde hormonelle Therapieschritte und Zytostatika zum Einsatz, wobei die Erhaltung der Lebensqualität der Patientin eine entscheidende Richtgröße darstellt.

Schlüsselwörter

Brustkrebs / Mamma-Karzinom - Onkologie - Gynäkologie

Summary

Breast cancer is the most frequent malignant disease of women. The incidence or lifetime risk among women in the western world is 7 - 10 %. For etiology there are different endogenous risk factors (genetic aspects, endocrine effects) as well as exogenous risk factors (environmental exposures) in discussion. In diagnostic of breast cancer clinical examination and mammography are most important. For primary operative therapy breast conservation (lumpectomy and radiation) or mastectomy are possible depending on individual factors, both combined with axillary lymphonodectomy.

In addition in most cases adjuvant systemic medication is recommended. Hormone dependence of breast cancer is of special importance since endocrine therapy as well as chemotherapy are used for systemic treatment. If metastases of breast cancer are detected there is no curative treatment anymore but effective measures to provide palliation. For metastatic disease the sequence of treatment steps are depending of individual patient factors and include different chemotherapies as well as endocrine medications.

Key words

breast cancer - oncology - gynecology

Epidemiologie

Der Brustkrebs (Mammakarzinom) ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. In den westlichen Ländern wird die Häufigkeit mit 7% - 10% aller Frauen angegeben, in Deutschland rechnet man mit ca. 50000 Neuerkrankungen pro Jahr. Für Frauen zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache überhaupt. Morbidität und Mortalität steigen mit zunehmendem Alter, das mittlere Erkrankungsalter liegt etwa zwischen 55 und 60 Jahren. Ein Mammakarzinom kann auch beim Mann auftreten, hier liegt die Inzidenz jedoch nur bei 1 auf 100000, (1,2).

Wie bei jeder Krebserkrankung muß beim Mammakarzinom in der Frage nach der Entstehung von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden, wobei hier endogene und exogene Faktoren diskutiert werden.

Unter den endogenen ätiologischen Faktoren kommt derzeit der genetischen Disposition eine besondere aktuelle Bedeutung zu. Die seit langem bekannte Häufung von Brustkrebs-erkrankungen in einzelnen Familien wurde in jüngster Zeit molekulargenetisch bestätigt durch die Identifizierung bestimmter Gene (BRCA1 und 2 auf dem Chromosom 17), deren Vorhandensein mit einem 50-85%igen Mammakarzinom-Erkrankungsrisiko einhergehen (3,4). Der Nutzen eines derartigen Nachweises von "Brustkrebs" Genen z.B. bei Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko ist jedoch sehr umstritten - andererseits muß auch betont werden, daß wohl etwa nur 5% aller Brustkrebs-erkrankungen auf eine derartige chromosomale Mutation zurückzuführen sind.

Pathogenetisch spielt wahrscheinlich auch das hormonelle Milieu bei der Brustkrebsentwicklung eine Rolle. Epidemiologisch-statistisch ist bekannt, daß bestimmte Konstellationen, die eine länger anhaltende ausschließlich östrogen-proliferative Situation beinhalten mit einem etwas erhöhten Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms einhergehen (z.B. frühe Menarche, späte Menopause, keine oder späte erste Schwangerschaft).

Auch bei den exogenen Faktoren wird immer wieder die Rolle der Östrogene diskutiert. Nach dem derzeitigen Stand der Daten führt eine langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder hormoneller Substitution in der Postmenopause nur zu einer minimalen und auch nur vorübergehenden statistischen Erhöhung des Brustkrebsrisikos (5).

Neben eindeutigen Noxen wie pathologische Strahlenexposition (z.B. erhöhte Brustkrebsinzidenz bei Überlebenden nach Atombombenabwürfen) wird auch Umweltfaktoren wie der Ernährung eine Bedeutung zugemessen. So erhöht sich das Brustkrebsrisiko von Asiatinnen, welches z.B. in Japan hochsignifikant niedriger ist als in den USA, nach Emigration in ein westliches Land innerhalb von ein bis zwei Generationen auf das dort bestehende Risiko der westlichen Bevölkerung (1,2).

Es muß jedoch festgestellt werden, daß diese epidemiologischen Erkenntnisse bislang keinen Einfluß auf das Schicksal der Brustkrebspatientinnen haben, z.B. in Form präventiver Konzepte.

Symptome - Diagnostik

In der Mehrzahl der Fälle wird ein Mammakarzinom von der Patientin selbst zuerst getastet.

Aus tumorbiologischen Untersuchungen schätzt man, daß bis zur Palpation eines Brustkrebs-Tumors mehrere Jahre des malignen Zellwachstums vergangen sind (6).

Neben einem seitendiskrepanten Tastbefund ("Knoten") gibt es auch bestimmte Hauterscheinungen der Brust, die auf ein Karzinom deuten können (Einziehung, Orangerhautphänomen, Brustwarzenveränderungen, blutige Brustwarzensekretion, Rötung, Ulzeration). Eine Schmerzhaftigkeit in der Brust ist dagegen kein typisches Zeichen.

Im Gegensatz zu dieser klinischen Symptomatik gilt als einzige Methode einer echten Früherkennung die Mammographie, die in der Lage ist, invasive Tumoren vor der Palpationsfähigkeit zu detektieren und insbesondere auch Krebsvorstufen zu erkennen. Es wird derzeit empfohlen, bei Frauen jenseits des fünfzigsten Lebensjahres bei unauffälligen Befunden in zweijährigen Abständen eine Mammographie-Screeninguntersuchung durchzuführen, wengleich dieses von den Krankenkassen noch nicht als normale Vorsorge zugelassen ist und einer besonderen Indikationsstellung bedarf (7). Vor dem fünfzigsten Lebensjahr sind Basismammographien und weitere Untersuchungen in individuellen Abständen sinnvoll. Bei Frauen mit einem familiär erhöhtem Brustkrebsrisiko sollten bereits zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr

Mammographiekontrollen beginnen. Die modernen Mammographietechniken beinhalten heute eine extrem niedrige Strahlenexposition.

Weitere bildgebende Verfahren zur Erkennung einer Brustkrebserkrankung sind die Ultraschalluntersuchung, die ergänzend zur Mammographie eingesetzt wird sowie in speziellen Situationen die Milchgangsdarstellung (Galaktographie) und Kernspintomographie (8).

Primäre operative Therapie

Der klinische oder mammographische Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung erfordert zwingend die histologische Untersuchung.

Bei der primären operativen Therapie stehen heute brusterhaltende Therapie und Mastektomie (Ablatio mammae) bezüglich Sicherheit und Prognose gleichwertig nebeneinander (9). Die ledigliche Entfernung des Mammakarzinoms innerhalb einer gesunden Gewebsmanschette und die Erhaltung der Brust mit ihrem offensichtlichen Vorteil für Psyche und Physis wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten zu einem Standardverfahren entwickelt. Ein wesentlicher Initiator dieses durchaus als minimalinvasiv zu bezeichnenden Vorgehens lag in der Erkenntnis, daß auch ultraradikale Brustkrebsoperationen, die bis an eine Verstümmelung gingen, keine nennenswerte Verbesserung der Langzeitprognose von Mammakarzinompatientinnen erbrachten. Gleichzeitig mit dieser Beobachtung entstand die Vorstellung der als Systemerkrankung aufzufassenden Brustkrebs-Entität (10).

Prinzipiell erfolgt immer im Rahmen der ersten operativen Behandlung des Mammakarzinoms (Brusterhaltung oder Mastektomie) die Entfernung der Lymphknoten des wichtigsten Lymphabflußgebietes der Brust: der Achselhöhle (axilläre Lymphonodektomie). Hierbei werden unter Erhaltung der wichtigen Nerven und Blutgefäßstrukturen durchschnittlich 15 bis 25 Lymphknoten entfernt.

Im Falle des brusterhaltenden Vorgehens muß obligat nach erfolgter postoperativer Wundheilung eine Nachbestrahlungstherapie der Brust erfolgen zur Verminderung des Auftretens von intramammären Krebsrezidiven. Diese ambulant durchführbare Anschlußbehandlung umfaßt einen Zeitraum von etwa sechs Wochen. Bei sorgfältigem operativen Vorgehen und guter Wundheilung sind die kosmetischen Ergebnisse auch nach der erfolgten Bestrahlung überwiegend ausgezeichnet.

Ist eine Brusterhaltung in der primären operativen Therapie nicht möglich (z.B. aufgrund von Tumorgröße, multizentrischem Auftreten oder Befall der Haut), so kann nach Entfernung des Brustdrüsenkörpers ein Wiederaufbau (Mammarekonstruktion) durch Kunststoffimplantate oder durch Eigengewebe (Muskelhautschwenklappen) erfolgen (11).

Nach erfolgter Operation und histologischer Sicherung der Diagnose Mammakarzinom wird eine onkologische Basisuntersuchung erforderlich, um das Vorliegen von Fernmetastasen auszuschließen. Hierbei werden die Organe der

häufigsten Metastasenlokalisation des Mammakarzinoms untersucht: Lunge, Leber und Knochengüst.

Nach abgeschlossener Primärtherapie und onkologischer Untersuchung wird das Tumorstadium durch die in der Onkologie übliche sog. TNM-Klassifikation (Tumor, Lymphknoten (Nodus), Metastasen) festgelegt (12).

Adjuvante Chemotherapie

Gleichzeitig mit der Erkenntnis, daß in ausgewählten Fällen eine brusterhaltende Operation des Mammakarzinoms möglich ist, begannen Überlegungen bezüglich einer weitergehenden, der primären Operation anzuschließenden Behandlung zur Verhinderung einer später stattfindenden Fernmetastasierung. Man ging von der Hypothese aus, daß in den ungünstigen Fällen bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose des Brustkrebses sog. okkulte, d.h. nicht nachweisbare, Mikrometastasen vorliegen können. Hieraus entstand das Konzept der adjuvanten Therapie (13,14).

Für eine systemische Krebsbehandlung werden in erster Linie Zytostatika eingesetzt, d.h. Chemotherapeutika, die Zellen während ihrer Teilungsphase über verschiedene Mechanismen zerstören können. Da sich Tumorzellen besonders schnell und häufig teilen, sind sie leichter angreifbar als "ruhende" gesunde Zellen, wenngleich der Mechanismus der Zytostatika nicht tumorspezifisch ist.

Die klassische und auch heute noch als Standard zu bezeichnende Chemotherapie bei der Behandlung des Brustkrebses besteht in der Kombination von drei verschiedenen Substanzen (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil; CMF), die sich in ihrer Wirkung ergänzen und durch ihre Kombination ein relativ niedriges Nebenwirkungsspektrum aufweisen. Die Applikation erfolgt durch eine intravenöse Infusion und typischerweise zweimal im Monat mit einer jeweiligen Pause von einer bzw. drei Wochen. Das Intervall zwischen den Chemotherapiezyklen ist notwendig, damit sich Knochenmarkszellen, welche gleichfalls in ihrer Teilung gehemmt werden, erholen. Die Gesamtdauer einer adjuvanten Chemotherapie beträgt zumeist sechs Monate.

Das theoretische Modell der okkulten Metastasierung läßt sich inzwischen anhand konkreter Zahlen belegen. Es kann als bewiesen angesehen werden, daß durch eine adjuvante Chemotherapie zumindest in bestimmten Risikogruppen sowohl das krankheitsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert wird (15,16).

Wichtig ist, daß bei der adjuvanten Chemotherapie von Mammakarzinompatientinnen bestimmte Merkmale der Tumorerkrankung einer jeweiligen Patientin berücksichtigt werden. Derartige Prognoseparameter, die eine bessere Einschätzung der jeweiligen Aggressivität der Tumorerkrankung erlauben, sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Der nach wie vor wichtigste Prognoseparameter ist der metastatische Befall der axillären Lymphknoten (17).

Es ist bekannt, daß Patientinnen, bei welchen in der Primäroperation Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden,

eine sehr schlechte Prognose aufweisen und (in Korrelation zur Anzahl der befallenen Lymphknoten) in der deutlichen Mehrheit in den darauffolgenden Jahren einen Rückfall der Tumorerkrankung (Rezidiv oder Fernmetastasen) erleiden. Hierzu im Gegensatz kann die Mehrheit der Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen durch die primäre Therapie (Operation mit ggf. Bestrahlung) geheilt werden (18).

Neben dem Lymphknotenstatus gelten als Prognosefaktoren: die Tumorgröße, der histologische Subtyp ggf. mit Lymphgefäßbefall, der Differenzierungsgrad einschließlich der noch erhaltenden oder verlorengegangenen Hormonempfindlichkeit sowie modernere Parameter (tumorassoziierte Enzyme, Wachstumsfaktoren, Onkogene) (19, 20).

Die statistisch nachweisbaren Erfolge einer adjuvanten Chemotherapie der lymphknotenmetastasierten Patientengruppe hat dazu geführt, daß heute sehr weitreichende Empfehlungen zur adjuvanten Therapie erstellt werden. So wird auch in vielen Fällen in der prognostisch günstigen Gruppe der lymphknotenfreien Patientinnen eine adjuvante Nachbehandlung angestrebt (16).

Hormonrezeptoren

Die weibliche Brustdrüse ist ein hormonabhängiges Organ. Das Brustdrüsenwachstum (Thelarche) beginnt erst unter der Einwirkung von Östrogenen, d.h. mit Beginn der Ovarialfunktion im Rahmen der Pubertät. Die proliferative Wirkung der ovariellen Hormone auf die Mamma wird auch durch die Volumenzunahme in der Schwangerschaft verdeutlicht.

In den 70iger Jahren konnte gezeigt werden, daß ein Teil der Brustkrebstumoren Östrogen- und Progesteronrezeptoren aufwiesen, während andere Tumoren diese Eigenschaft nicht hatten. Durch klinische Studien zeigte es sich, daß die hormonrezeptorpositiven Brustkrebsarten einen weniger aggressiven Verlauf aufwiesen als hormonrezeptornegative. Dieses erklärt man sich mit einer stärkeren Entdifferenzierung der rezeptornegativen Tumorzellen, welche die Fähigkeit verloren haben, Hormonrezeptoren auszubilden und somit eine höhere Malignität aufweisen (21,22).

Die biochemische Hormonrezeptoranalyse ist inzwischen durch eine immunhistochemische Bestimmung mittels monoklonaler Antikörper technisch verbessert worden. Man weiß dadurch, daß in den meisten Brustkrebsen Zellmischpopulationen mit unterschiedlicher Hormonrezeptordichte vorhanden sind. Die prognostische Bedeutung der Rezeptorbestimmung beim Mammakarzinom ist darüber hinaus durch andere, z.T. bessere Parameter abgeschwächt worden (Prognosefaktoren s.o.).

Nach wie vor ist jedoch die Hormonempfindlichkeit des Mammakarzinoms als eine Besonderheit in der Onkologie zu bewerten. So gehört das Mammakarzinom zu den wenigen endokrin zu beeinflussenden Krebserkrankungen, was insbesondere in der palliativen (z.T. auch in der adjuvanten) Therapie einen großen Vorteil durch die Vermeidung von aggressiven Chemotherapien bedeutet.

Aufgrund der Bedeutung der Hormonabhängigkeit ist es beim Brustkrebs wichtig, zwischen Frauen in der Prämenopause und in der Postmenopause zu unterscheiden. Während bei prämenopausalen Frauen (normale zyklische Ovarialfunktion) ein Therapieansatz durch Ausschaltung der Eierstocksfunktion (z.B. durch zentralblockierende Hormonantagonisten) möglich ist, wird in der Postmenopause die Wirkung des in der Peripherie entstehenden Östrogens therapeutisch gehemmt.

Rezidiv und metastasierte Erkrankung

Das lokale Rezidiv eines Mammakarzinoms (z.B. intramammäres Rezidiv nach brusterhaltender Therapie oder Thoraxwandrezidiv nach Ablatio mammae) macht eine erneute Operation notwendig. In Fällen eines sehr ausgedehnten Befalles (z.B. im Bereich der Brustwand) wird die Strahlentherapie eingesetzt.

Tritt die Brustkrebserkrankung hingegen als manifeste Systemerkrankung auf, d.h. wird eine Fernmetastasierung festgestellt, so bedarf dieses in den meisten Fällen auch einer systemischen Therapie. Nur in ganz seltenen Fällen ist die Operation einer (singulären) Fernmetastase sinnvoll. Ein wichtiger Therapieschritt ist dagegen die Bestrahlung beim Auftreten von Knochenmetastasen.

Nach wie vor ist es jedoch so, daß das Auftreten einer Fernmetastasierung die Brustkrebserkrankung in ein chronisches, nicht mehr heilbares Leiden überführt. Die dann einsetzenden Therapiemöglichkeiten müssen folgerichtig eher unter palliativen denn unter kurativen Gesichtspunkten gesehen werden. Dieses bedeutet, daß das subjektive Empfinden der Erkrankung zunehmend berücksichtigt werden muß und deshalb die Lebensqualität der Patientinnen im Vordergrund steht.

Die Organmanifestationen von Fernmetastasen des Mammakarzinoms sind mit abnehmender Häufigkeit: Knochensystem, übergeordnete Lymphknotenstationen, Leber, Lunge, Gehirn, Eierstöcke. Bei der systemischen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bilden hormonelle Behandlungsschritte sowie die Chemotherapie die beiden Hauptpfeiler. Daneben kommen supportive Maßnahmen (z.B. Analgesie) zum Einsatz. Aufgrund des palliativen Konzeptes wird bei nicht unmittelbar vital bedrohender Metastasierung hormonellen Ansätzen der Vorzug gegeben, da sie im Vergleich zur aggressiveren Chemotherapie deutlich geringere Nebenwirkungen aufweisen.

Bei jungen prämenopausalen Frauen ist es durch die Entwicklung der sog. GnRH-Analoga zu einer Renaissance der bereits vor über 100 Jahren eingesetzten Ovariectomie (operative Eierstocksentfernung) gekommen (23,24). Durch die Blockade des übergeordneten hypothalamischen Hormons GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon) wird medikamentös letztendlich die ovarielle Hormonproduktion ausgeschaltet, so daß keine chirurgische Intervention notwendig ist. Auf diese Weise kann die Proliferation hormonabhängiger Metastasen gehemmt und die Tumorerkrankung in eine Teilremission überführt werden (25).

In der Postmenopause ist das wichtigste Therapeutikum das Antiöstrogen Tamoxifen. Obwohl nach der Menopause aufgrund des Sistierens der Eierstocksfunktion ein Östrogenmangelzustand vorliegt, wird doch bis ins hohe Alter eine gewisse Östrogenmenge peripher, z.B. in Bindegewebs- und Fettzellen, synthetisiert. Es ist daher sinnvoll, bei hormonabhängigen Tumoren diese Östrogenwirkung zu hemmen. Das klassische Antiöstrogen Tamoxifen besetzt durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Östradiol den Östrogenrezeptor der Tumorzellen und verhindert somit den östrogenproliferativen Effekt. Neben dieser Rezeptorblockade gibt es experimentelle Hinweise, daß Tamoxifen auch über bestimmte Zellbotensubstanzen (z.B. vermehrte Produktion des wachstumshemmenden Faktors TGF- β) Tumorzellen inhibieren kann (26). Abgesehen von Hochrisikosituationen wie vital bedrohliche Lebermetastasen, ist Tamoxifen beim Auftreten einer Fernmetastasierung in der Postmenopause das Mittel der ersten Wahl. Es kann von einem Ansprechen (d.h. Größenrückgang der Metastasen) in günstigen Fällen bei bis zu 70 % der Patienten ausgegangen werden (16,27).

Wenngleich der Hormonrezeptorstatus des Primärtumors zum Zeitpunkt der Operation ein wichtiger Hinweis auf die mögliche Sensitivität einer Antihormontherapie ist, weiß man, daß auch (primär) hormonrezeptornegative Tumoren im metastasierten Zustand beeinflußt werden können. Als wesentlicher Vorteil der Tamoxifentherapie gilt die Nebenwirkungsfreiheit und damit eine hohe Lebensqualität.

Grundsätzlich muß davon ausgegangen werden, daß nach einer gewissen Zeit des Ansprechens der Tumorerkrankung auf die Antiöstrogentherapie (Teilremission oder zumindest keine Progredienz, "no change"), es wieder zu einem Fortschreiten der Metastasen an Größe und Zahl kommt. Man erklärt sich dieses onkologische Phänomen damit, daß sich aus einer heterogenen Tumorzellpopulation die therapieresistenten Zellen durchsetzen (28). Hat eine Patientin auf Tamoxifen als erste endokrine Therapie eine Zeitlang mit einer Krankheitsverbesserung angesprochen, so ist bei einer festgestellter Progredienz ein Wechsel der Therapie auf einen zweiten, anderen hormonellen Schritt sinnvoll.

Das Mittel der zweiten Wahl sind die sog. Aromatasehemmer; Medikamente, die das Enzym (Aromatase) hemmen, welches die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen fördert. Dieses Enzym spielt die entscheidende Rolle bei der Östrogenbildung der postmenopausalen Frau und kommt in der Nebennierenrinde und in dem peripheren Fett- und Bindegewebe sowie auch in Tumorzellen vor. Durch die synthetischen Aromatasehemmer wird die periphere Östrogenbiosynthese unter die Nachweisgrenze inhibiert. Auf diese Weise tritt ein Östrogenentzug auf, und es entfällt ein proliferativer, stimulativer Reiz für hormonabhängige Tumorzellen. (29).

Als dritter und oft letzter endokriner Schritt werden die Gestagene (Gelbkörperhormone) eingesetzt. Hormonell führen auch sie in höherer Dosierung zur Absenkung des Östrogenspiegels im Blut. Ein weiterer Wirkungsmechanismus ist die Hemmung der Östrogenrezeptorsynthese im Bereich der Tumorzellen. Ein Vorteil der Gestagentherapie besteht darin,

daß sie insbesondere bei fortgeschrittener Tumorerkrankung appetitsteigernd, schmerzlindernd und leicht euphorisierend wirken kann (30).

Versagen hormonelle Therapieschritte bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms oder wird eine stärkere Behandlung geplant (z.B. bei viszeralen Metastasen jüngerer Frauen), ist eine Chemotherapie angezeigt. Hier kommen eine Reihe verschiedener Zytostatika zum Einsatz: u.a. Alkylantien (z.B. in der CMF-Therapie), Anthracycline (Adriamycin, Epirubicin) sowie als neu entwickelte Substanzen die Taxane.

Prinzipiell besteht bei der Zytostatikatherapie eine Dosis-wirkungsbeziehung, so daß die Erfolgsaussichten mit zunehmender Dosis gesteigert werden können, wobei eine Limitierung durch die gleichzeitig steigenden Nebenwirkungen existiert (31). Gleichzeitig wird der Einsatz und die Intensität der Chemotherapie wiederum durch das Fehlen einer echten Heilungsmöglichkeit bestimmt. Das Therapieziel bleibt die Palliation, d.h. das Aufhalten der Progredienz und die Rückbildung tumorbedingter Symptome.

Bei einer ersten Chemotherapie im metastasierten Zustand kann im Durchschnitt mit einer Ansprechrate von 40 - 70 % gerechnet werden (1,2,32). In der Regel ist es üblich, die begonnene Therapie bis zum Nachweis eines erneuten Fortschreitens des Tumorwachstums durchzuführen, um dann auf ein anderes Therapieschema zu wechseln.

Eine wichtige Aufgabe für den onkologisch tätigen Arzt stellt die Behandlung von Nebenwirkungen unter der Chemotherapie dar. Als Begleittherapie kommen hier Antiemetika zum Einsatz, die das Auftreten eines antizipatorischen Erbrechens vermeiden können. Ein weiterer wesentlicher Teil ist die Schmerztherapie. Grundsätzlich gilt es als Regel, daß eine frühe und ausreichende Analgesie durchgeführt werden soll, wobei hier Morphine großzügig indiziert werden können. Beim Auftreten von knochenmarksdepressiven Veränderungen können neu entwickelte Wachstumsfaktoren eine schnellere Erholung und Normalisierung des Blutbildes erreichen.

Bei vielen Chemotherapien tritt ein reversibler Haarausfall für die Dauer der Behandlung auf, der im wesentlichen nicht verhindert werden kann. Bei niedriger dosierten Schemata (z.B. CMF) ist dieses nicht der Fall.

Eine relativ neue Entwicklung stellt die sog. Hochdosis-Chemotherapie dar, die in Deutschland nur als adjuvante Therapie durchgeführt wird. Hier wird durch eine extreme Steigerung der Zytostatikadosis eine höhere Effektivität und größere Erfolgsaussicht erwartet. Möglich ist diese Entwicklung dadurch geworden, daß vor der Hochdosistherapie Knochenmarksstammzellen entnommen werden können, welche nach erfolgter Zytostase reinfundiert werden. Auf diese Weise ist eine nahezu vollständige Eliminierung der Blutstammzellen unter der hohen Dosis der Zytostatika zu umgehen. Diese Neuentwicklungen in der onkologischen Therapie werden ausschließlich in streng überwachten Studienprotokollen und in Zentren durchgeführt (33).

Literatur

- Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellmann S: Diseases of the breast. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1996
- Meuret G: Mammakarzinom. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1995
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Edens D et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. Science 1994; 266: 66-71
- Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K et al: BRCA 1 mutations in woman attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997; 336:1409-15
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997; 336:1769-75
- Spratt JS, Donegan WL: Cancer of the breast. Saunders, Philadelphia 1997
- Mincwitz von, G, Kaufmann M: Mammographie-Screening für Frauen zwischen 40 und 49. Dt Ärztebl 1997; 94: B 1142-44
- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1996
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM: Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995; 333: 1456-61
- Fisher B: Breast cancer management: alternatives to radical mastectomy. N Engl J Med 1997; 301:326-28
- Bohmert H: Brustkrebs-Organerhaltung und Rekonstruktion. G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1989
- TNM-Atlas. Springer Verlag Bremen, Heidelberg, New York, Tokyo 1985
- Skipper HE: Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. Cancer 1971; 1479
- Bonadonna G: Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. Cancer Res 1992; 52: 2127
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28896 women. N Engl J Med 1988; 319: 1681
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000. Lancet 1992; 339; 1; 71
- McGuire WL, Tandon AK, Allred DC: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. J Nat Cancer Inst 1990; 82: 1006
- Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63; 181
- Jänicke F: Bedeutung tumorbiologischer Prognosefaktoren bei der adjuvanten Therapie des nodalnegativen Mammakarzinoms. Zentralbl Gynäkol 1994; 116: 449-55
- Eidtmann H, Bahnsen J, Jonat W: Diagnostik und Prognosefaktoren beim Mammakarzinom. Onkologie 1995; 1: 190-97
- Jensen EV, Jacobsen HI: Basic guides to the mechanism of estrogen action. Recent Prog Hormone Res 1962; 18; 387
- Maass H, Engel B, Hohmeister H, Lehmann F, Trams G: Estrogen receptor in human breast cancer tissue. Am J Obstet Gynec 1972; 113: 377
- Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896; 2; 104

24. Brambilla C, Escobedo A, Artioli R et al: Medical castration with Zoladex: a conservative approach to premenopausal breast cancer. *Tumori* 1991; 77; 145
25. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U et al: A depot gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7; 113
26. Sunderland MC, Osborne CK: Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991; 9; 1283
27. Margreiter R, Wiegele J: Tamoxifen (Novaldex) for premenopausal with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4:45
28. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA: Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treatm Rep* 1982; 66; 439
29. Hoffken K: Experience with aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 37
30. Muss HB: Endocrine therapy for advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21; 15
31. Henderson IC, Hayes DF, Gelman R: Dose response in the treatment of breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 1988; 6; 1501
32. Possinger KH, Sauer HJ, Willmanns W: Chemotherapie metastasierter Mammakarzinome. *Dtsch med Wschr* 1988; 113:224
33. Derigs HG, Huber C, Mahlke M, Kollbe K: Die Hochdosis-Chemotherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms: Gegenwärtiger Stand und Grenzen der Therapiemethode. *Geburtsh und Frauenheilk* 1996; 56:190

Prof. Dr. med. Christoph Lindner
Universitäts-Frauenklinik Hamburg
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel. 040-47 17 26 12
Fax: 040-47 17 54 74