

Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom

Hans-Erik Wander und Gerhard A. Nagel

Aus der Abteilung Hämatologie und Onkologie
(Vorsteher: Professor Dr. med. Gerhard Nagel)
am Zentrum für Innere Medizin
der Georg-August-Universität Göttingen

Die adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms hat die in sie gesetzten hohen Erwartungen nur in beschränktem Umfang erfüllen können. Ein Erfolg ist nur bei Patientinnen mit einem bestimmten Risikomuster zu erwarten. Liegen diese Voraussetzungen vor, ist es gerechtfertigt, Patientinnen auch außerhalb von Studien zu behandeln.

Adjuvante Systemtherapie des Mammakarzinoms

Eine adjuvante Therapie ist per definitionem prophylaktischer Natur. Demnach wird unter einer adjuvanten Chemo- und/oder Hormontherapie die systemische Behandlung im Anschluß an die lokale Sanierung verstanden, ohne daß Anhaltspunkte für eine Metastasierung vorliegen. Sie hat zum Ziel, mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden nicht erfäßbare, aber vermutete Metastasen zu eliminieren und sowohl Rezidiven als auch einer Generalisation des Tumors vorzubeugen. Zwar sind unsere Kenntnisse des Mammakarzinoms im letzten Jahrzehnt zweifellos erweitert (z. B. Hormonrezeptorbestimmung, Prognosefaktoren) und die systemische Zytostatika- und Hormontherapie mit Erfolg weiterentwickelt worden, ein therapeutischer Durchbruch ist dennoch bis heute nicht gelungen und unsere Bemühungen haben sich nach wie vor an folgenden Faktoren auszurichten:

► Metastasierende Mammakarzinome sind nicht heilbar. Nach drei Jahren leben nur noch rund 30 Prozent der Patientinnen.

► Mammakarzinome müssen sehr früh als Systemerkrankung angesehen werden. 60 bis 70 Prozent aller in kurativer Absicht behandelte Patientinnen erleiden ein Rezidiv (Tabelle 1).

► Sichere Methoden der Früherkennung gibt es nicht.

► Entscheidende Fortschritte sind zur Zeit von der Systemtherapie des metastasierenden Mammakarzinoms nicht zu erwarten.

► Neue therapeutische Konzepte bestehen nicht.

Es ist deshalb nicht überraschend, daß besonders in die adjuvante Chemotherapie große Hoffnungen gesetzt werden, da sie allein auch auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse und theoretischer Überlegungen die Chance einer Überwindung des bestehenden therapeutischen Plateaus bietet. Sie ist aber auch eine äußerst aggressive und mit erheblicher Morbidität behaftete Therapieform mit noch unbekanntem Spätisiko, die es notwendig macht, von Zeit zu Zeit zu überprüfen, ob die unter kontrollierten Bedingungen erhaltenen Ergebnisse auch unseren Erwartungen entsprechen. Leider sind nicht alle Studien miteinander vergleichbar (z. B. unterschiedliche Zytostatikakombinationen, nicht vergleichbare Patientengruppen). Überdies erfüllen nicht alle die erforderlichen Kriterien einer kontrollierten und randomisierten Studie.

Klinisch relevante Unterteilung

Legt man axillären Lymphknoten-, Hormonrezeptor- und Menopau-

senstatus für eine Einteilung zugrunde, ergeben sich zwölf mögliche Patientenuntergruppen, von denen jedoch – mehrere zusammengefaßt – nur drei Gruppierungen zur Zeit klinische Relevanz besitzen (Tabelle 2).

Studienergebnisse und Diskussion

15 Jahre können bei der skandinavischen Studie von Nissen-Meyer et al. (4)* überblickt werden, in der intraoperativ beginnend über sechs Tage Cyclophosphamid (30 mg/kg) einmalig injiziert wurde (Tabelle 3). Der Gewinn an Rezidivfreiheit und Überlebenszuwachs beträgt ohne Berücksichtigung unterschiedlicher Patientengruppen etwa 10 Prozent. Über die Rezidivfreiheit nach der 10jährigen Thiotepa-Applikation (NSABP-Studie) informiert Tabelle 4. Über das Ergebnis nach fünf Jahren FAC (Fluorouracil/Adriamycin/Cyclophosphamid)-Behandlung berichtet Tabelle 5 (A. Buzdar et al., 1981).

Schon die Ergebnisse dieser kleinen Auswahl von Adjuvans-Studien zeigen, daß die hohen Erwartungen, die in die adjuvante Chemotherapie gesetzt wurden, sich nicht erfüllt haben. Sie verdeutlichen ferner, daß ein genereller Einsatz dieser Therapie nicht gerechtfertigt ist. ►

*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

Mammakarzinom

Untergruppen 1 bis 4

Lymphknoten-negative und Hormonrezeptor-positive Tumoren rezidivieren in weniger als 20 Prozent, d. h. eine prophylaktische Therapie kann den mehr als 80 Prozent verbleibenden Patientinnen nicht zugemutet werden. Da-

gegen hat sich gezeigt, daß das Risiko mit N_0 und R- größer ist als das mit N 1-3, aber R+. Es betrifft vorrangig nur Frauen in der Prämenopause. Dennoch kann eine adjuvante Chemotherapie bei dieser Gruppe (noch) nicht empfohlen werden, weil noch keine statistisch abgesicherten Behand-

lungsergebnisse vorliegen. Patientinnen der Prämenopause mit negativem Rezeptorstatus und fehlendem metastatischem Axillabefall stellen jedoch vermutlich die Gruppe von Patientinnen dar, die am ehesten von der adjuvanten Chemotherapie profitieren dürften (Tabelle 6).

| Axillärer Lymphknotenbefall | Rezidivrate in % nach | | Überlebensrate in % nach | |
|-----------------------------|-----------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | 5 Jahren | 10 Jahren | 5 Jahren | 10 Jahren |
| N_0 | 18 | 28 | 78 | 65 |
| N 1-3 | 50 | 64 | 62 | 38 |
| $N \geq 4$ | 79 | 86 | 32 | 13 |
| alle Patientinnen | 45 | 50 | 61 | 46 |

Tabelle 1: Rezidivraten beim in kurativer Absicht operierten Mammakarzinom, nach Fisher et al. 1964 (3)

| Pa-tienten-gruppe | axilläre Lymphknoten | Hormon-rezeptor | Menopausen-status | adjuvante Systemtherapie sinnvoll |
|---------------------|--|----------------------|--|-----------------------------------|
| 1 2 3 | N_0 N_0 N_0 | R+ R+ R- | Prämenopause Postmenopause Postmenopause | nein |
| 4 | N_0 | R- | Prämenopause | fraglich |
| 5 6 7 8 | N 1-3 N 1-3 N 1-3 N 1-3 | R+ R+ R- R- | Prämenopause Postmenopause Prämenopause Postmenopause | ja |
| 9 10 11 12 | $N \geq 4$ $N \geq 4$ $N \geq 4$ $N \geq 4$ | R+ R+ R- R- | Prämenopause Postmenopause Prämenopause Postmenopause | fraglich |

Tabelle 2: Bezüglich adjuvante Chemotherapie klinisch relevante Unterteilung der Mammakarzinome

| | Anzahl Patientinnen | Rezidive | Todesfälle |
|-----------------|---------------------|----------|------------|
| Cyclophosphamid | 559 | 241 | 234 |
| Kontrollgruppe | 577 | 294 | 283 |

Tabelle 3: Ergebnisse nach 15 Jahren Cyclophosphamid-Behandlung

Untergruppen 5 bis 8

Am klarsten entspricht das theoretische Konzept der Situation in den Untergruppen 5 bis 8. Eine Mikrometastasierung hat bereits stattgefunden, das Rezidivrisiko ist statistisch beträchtlich, die zu erwartende Tumormasse dagegen gering. In der Tat ist hier die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie am wenigsten umstritten und der Erfolg in allen entsprechenden Studien ausgewiesen (Tabellen 6 und 7).

Der Einfluß der Rezeptoren und des Menopausenstatus bleibt bisher noch unberücksichtigt, weitere Gruppierungen mit erhöhtem oder vermindertem Risiko konnten noch nicht definiert werden. Nichtsdestoweniger ist diese die eigentliche Zielgruppe der adjuvanten Chemotherapie.

Untergruppen 9 bis 12

Liegt bereits eine massive Lymphknoteninfiltration vor ($N > 3$), muß von einer bereits stattgefundenen Generalisation des Mammakarzinoms ausgegangen werden, der klinische Nachweis ist nur eine Frage der Zeit (abhängig vom Rezeptorstatus? Siehe Tabelle 8).

Vom theoretischen Ansatz her besteht zwar eine klare Indikation zur Therapie, die Studienergebnisse aber sind widersprüchlich und lassen berechnete Zweifel zumindest in der heute praktizierten Form aufkommen. Denkbar sind intensivere, aggressivere und länger andauernde Zytostatikaregime, eventuell kombiniert mit Strahlen. Denkbar ist ferner, daß

die Überlebenszeit gleich bleibt, wenn erst nach Manifestwerden der Metastasierung mit der Behandlung begonnen wird. Übereinstimmende Therapiekonzepte bestehen bisher nicht, so daß der Wert einer Prophylaxe zunächst in Studien abgeklärt bzw. eine Indikation nur sehr zurückhaltend gestellt werden sollte.

Adjuvante Chemo- und Strahlentherapie

Bis heute fehlt der statistisch gesicherte Nachweis, daß die adjuvante Strahlentherapie die Heilungschancen und Überlebenszeiten verbessert. Das Auftreten von Lokalrezidiven läßt sich mit alleiniger Systemtherapie in gleicher Weise senken, wie dies die Strahlentherapie vermag. Eine Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie ist deshalb in der Regel nicht sinnvoll, stellt eine Überbehandlung dar und verzögert die Systemtherapie. Zudem sind Interferenzen von Strahlen und insbesondere Substanzen wie dem Adriamycin bekannt. Auch Sitz und Größe des Primärtumors verschlechtern die Prognose nur entsprechend dem axillären Lymphknotenstatus. Die Kombination beider Therapieformen sollte deshalb Sonderfällen vorbehalten bleiben, zumal verschiedene Autoren von ungünstigeren Studienergebnissen – verglichen mit Kontrollgruppen – berichten (Tabelle 10).

Adjuvante Hormontherapie

In den letzten Jahren wird verstärkt – auch wegen der bekannten Zytostatikanebenwirkungen – die adjuvante Hormontherapie geprüft. Die ersten Frühergebnisse sind vielversprechend. Es ist jedoch keineswegs klar, ob mit hormonellen Maßnahmen Heilungen erzeugt werden können. Falls nein, wird nicht der gleiche Effekt erzielt, wenn erst bei Manifestwerden der Erkrankung mit der Behandlung begonnen wird? Denk-

| | Anzahl Patientinnen | prämenopausal | | postmenopausal | |
|----------|---------------------|---------------|-------|----------------|-------|
| | | 1–3 N | ≥ 4 N | 1–3 N | ≥ 4 N |
| Thiotepa | 414 | 40 | 32 | 43 | 11 |
| Placebo | 406 | 44 | 11 | 32 | 16 |

N = Anzahl der metastatisch befallenen axillären Lymphknoten

Tabelle 4: Ergebnisse nach 10 Jahren Thiothepa-Applikation

| | FAC | Kontrolle |
|-------|-----|-----------|
| N 1–3 | 75% | 49% |
| N ≥ 4 | 65% | 42% |

Tabelle 5: Ergebnisse nach fünf Jahren FAC-Behandlung

| | | 3 Jahre | 5 Jahre |
|----------------|-----|---------|---------|
| prämenopausal | ER+ | 89,7 | 85,2 |
| | ER– | 63,0 | 38,8 |
| postmenopausal | ER+ | 88,0 | 81,1 |
| | ER– | 76,3 | 75,3 |

Tabelle 6: Rezidivfreiheit in Prozent (464 Patientinnen) N₀, keine Bestrahlung oder adjuvante Therapie, nach P. Valagussa et al. 1981 (5)

| | Kontrolle 179 Patienten | CMF 12x 207 Patienten |
|----------------|----------------------------|--------------------------|
| N 1–3 | 45,6 | 65,1 |
| N > 3 | 31,8 | 35,7 |
| prämenopausal | 42,7 | 59,8 |
| postmenopausal | 44,9 | 50,5 |
| total | 43,8 | 55,7 |

Tabelle 7: Prozentuale rezidivfreie Überlebenszeit nach der Mailänder Studie von Bonadonna et al. 1982 (1)

bar ist der frühe Einsatz einer Hormontherapie bei massiv infiltrierten axillären Lymphknoten und bestehenden Kontraindikationen zur Chemotherapie.

Solange derart viele Unsicherheiten bestehen, scheint auch der

Einsatz kombinierter Hormon-Chemotherapie zumindest in der Routine und außerhalb von Studien verfrüht.

Neben allen anderen ungeklärten Fragen sei noch die der optimalen Dosis und Therapiedauer heraus-

Mammakarzinom

gegriffen. Es hat sich gezeigt, daß eine . Behandlungsverlängerung über sechs Monate hinaus keinen zusätzlichen Erfolg verspricht (siehe

Ergebnisse G. Bonadonna et al. [1]). Ist aber auch eine sechsmo- natige Dauer notwendig? Der Ver- such einer hochdosierten einmali-

gen Zytostatikadosis intra- bzw. perioperativ ist seit Nissen-Meyer (4) trotz positiver Ergebnisse nicht wiederholt worden. Gibt es nicht Hinweise dafür, daß eine aggressive kurzfristige Induktionstherapie ausreicht? Diese Fragen sind je- doch ausschließlich in Studien zu klären.

| | Kontrolle 179 Patienten | CMF 12x 450 Patienten | CMF 6x 216 Patienten |
|----------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| total | 48,4 | 62,7 | 69,4 |
| N 1-3 | 53,2 | 76,8 | 77,5 |
| N > 3 | 36,5 | 43,6 | 56,9 |
| prämenopausal | 44,2 | 66,5 | 69,4 |
| postmenopausal | 75,2 | 57,4 | 68,8 |

Tabelle 8: Prozentuale rezidivfreie Überlebenszeit nach sechs bzw. zwölf Zyklen CMF, nach Bonadonna et al. 1982 (1)

| | Östrogenrezeptor | |
|----------------|------------------|---------|
| | positiv | negativ |
| Total | 82 | 65 |
| Prämenopausal | 82 | 65 |
| Postmenopausal | 85 | 62 |
| N ₀ | 92 | 74 |
| N 1-3 | 84 | 57 |
| N ≥ 4 | 60 | 32 |

Tabelle 9: Rezidivfreies Überleben (Prozent) bei 281 Patientinnen ohne Therapie in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus nach zwei Jahren, nach C. K. Osborne et al., 1980

| | L-PAM | L-PAM + S | CMF | CMF + S |
|--------------|-------|-----------|-----|---------|
| bis 50 Jahre | 23 | 23 | 14 | 39 |
| N 1-3 | 18 | 17 | 14 | 36 |
| N ≥ 4 | 33 | 29 | 14 | 43 |
| ab 50 Jahre | 40 | 25 | 13 | 24 |
| N 1-3 | 17 | 27 | 12 | 44 |
| N ≥ 4 | 61 | 22 | 15 | 8 |

Tabelle 10: Rezidivhäufigkeit (Prozent) im Vergleich einer Monosubstanz (L-PAM) mit der Kombination CMF ± Strahlentherapie (S) nach zwei Jahren, nach M. R. Cooper et al., 1981

Risiken und Nebenwirkungen der adjuvanten Chemotherapie

Weil die adjuvanten Chemotherapeutika in der gleichen vollen Dosierung gegeben werden und gegeben werden müssen wie die Zytostatika bei manifest metastasierenden Tumoren, stellt sich zumindest grundsätzlich das bekannte Problem der erheblichen subjektiven und objektiven Nebenwirkungen dieser Substanzen. Wie aus den Studien von Bonadonna (1) hervorgeht, ist die Einhaltung der vorgeschriebenen Zytostatikadosis für den maximalen Therapieerfolg äußerst kritisch. Beobachtungen der Mailänder Gruppe ergaben, daß in einzelnen Studien nur 17 Prozent der Patientinnen überhaupt die vollen Zytostatikadosen tolerierten, mit anderen Worten, bei 83 Prozent der Fälle Dosisreduktionen vorgenommen werden mußten. Damit waren jedoch auch erhebliche Einbußen an therapeutischem Gewinn verbunden.

Enorm problematisch ist die Abschätzung zweier Kategorien von Nebenwirkungen, die subjektiv psychischen und die Spätschäden.

Eine adjuvante Chemotherapie wird unmittelbar postoperativ begonnen. Sie fällt also genau in jene Phase der Erkrankung, in welcher die Patientin mit dem Problem des Verlustes der Brust, dem Versehrtsein als Frau und der Angst vor der Zukunft fertig zu werden hat. Die an sich viel Ruhe und psychische Arbeit voraussetzende Rekonvalensenz wird nun erheblich gestört, wenn adjuvante Chemotherapie verabreicht wird. ▷

Zum Verlust der Brust kommen die häufigen Arztgänge, die – wenn die psychische Führung und Einsicht in das kurative Therapie-konzept nicht optimal ist – ein permanentes memento mori bedeuten, hinzu kommt häufig der Verlust von Periode, Haaren und – in seiner ganzen Dimension noch nicht adäquat untersucht und beachtet – von Libido und Potenz. Es ist nicht genau bekannt, wie oft durch die adjuvante Chemotherapie der psychische Verarbeitungsprozeß, das Selbstwertgefühl der Frau und die partnerschaftliche Beziehung noch zusätzlich gestört werden. Eigenen Erfahrungen nach wird diese Seite des Problems unterschätzt.

Der zweite Problemkreis betrifft Spätschäden der Chemotherapien – insbesondere auch die Induktion von Zweittumoren. Gross hat im DEUTSCHEN ÄRZTEBLATT, Heft 17/1983 im Editorial „Zytostatika: Nutzen und Gefahren“ diesen Komplex abgehandelt. Bekannt ist von anderen Tumoren, daß nach Zytostatikatherapie die Zweittumorrate ansteigen kann. Ob dies durch die Zytostatika selbst, durch die längere Überlebenszeit vieler Kranker, durch eine langfristige Immunsuppression oder zufällige Konstellationen bedingt ist, bleibt nach wie vor ein äußerst schwieriges epidemiologisches Problem. Nicht zu leugnen ist jedoch die grundsätzliche karzinogene Potenz, insbesondere von alkylierenden Substanzen. Bezüglich der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms fehlen bisher Belege über eine erhöhte Chemotherapie-induzierte Zweittumorrate. Allerdings sind die Beobachtungszeiträume auch noch zu kurz, um definitive Schlußfolgerungen ziehen zu können.

Schließlich sei der Vollständigkeit halber noch erwähnt, daß man noch nicht Bescheid weiß über die Entwicklung einer Chemotherapieresistenz gegen Substanzen, die zu einem späteren Zeitpunkt bei manifester Metastasierung zum Einsatz kommen sollen, über

| gesichert | nicht gesichert |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Verlängerung der Rezidivfreiheit ▶ keine Verbesserung durch zusätzliche Strahlentherapie ▶ therapeutischer Gewinn bei N 1–3 ▶ Überbehandlung bei Lymphknoten-negativen und Hormonrezeptor-positiven prä- und postmenopausalen Patientinnen ▶ hohes Rezidivrisiko Lymphknoten-negativer und Rezeptornegativer prämenopausaler Patientinnen ▶ keine erhöhte Lokalrezidivrate ▶ Kombinationstherapie in der Voldosis am wirksamsten ▶ Therapiedauer von sechs Monaten ausreichend ▶ Zweitneoplasierate bisher nicht erhöht ▶ unspezifische Immunstimulation unwirksam | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Verlängerung der Überlebenszeit ▶ zusätzliche Strahlentherapie bei mehr als drei metastatisch befallenen axillären Lymphknoten und bereits fixierten Tumoren ▶ Wert der adjuvanten Hormontherapie ▶ Wert der adjuvanten kombinierten Hormon- und Zytostatikatherapie ▶ optimaler Therapiebeginn (vor, während oder wie lange nach der Operation) ▶ optimale Therapiedauer ▶ gleiches Therapiekonzept für alle Risikogruppen sinnvoll ▶ Spättoxizität ▶ Folgetherapien bei Metastasierung |

Tabelle 11: Gesichertes und Nichtgesichertes über die adjuvante Systemtherapie

die Induktion ungewöhnlicher Metastasierungstypen, speziell Hirnmetastasen, und über die Bedeutung der chronischen Immunsuppression und Anfälligkeit für virale Erkrankungen – insbesondere Viren mit langer Inkubationszeit (slow virus, AIDS) – und schließlich über andere Organschäden.

Schlußfolgerung

Die Erwartungen, die in die adjuvante Systemtherapie gesetzt werden, haben sich nicht erfüllt. Nach dem heutigen Wissensstand scheidet eine unkritische und generelle Anwendung mehr, als sie nützt. Da aber Alternativen nicht bestehen, kann eine völlige Ablehnung dieser Behandlungsform ebensowenig hilfreich sein wie eine kritiklo-

se Anwendung, es muß vielmehr konsequenterweise versucht werden, die Patientengruppen genauer zu definieren, denen die Therapie Vorteile bringt bzw. für die sie eine Überbehandlung darstellt. So scheinen beispielsweise prämenopausale Patientinnen einen höheren Gewinn von der adjuvanten Chemotherapie zu haben als postmenopausale. Viele offene und ungelöste Fragen der adjuvanten Chemotherapie werden frühestens in weiteren fünf Jahren zu beantworten sein, einige konnten bereits weitgehend geklärt werden. Sie sind bei einem Therapieentscheid selbstverständlich zu berücksichtigen.

Ist die Indikation gegeben, sollte eine adjuvante Systemtherapie nur dann eingeleitet werden, wenn

Mammakarzinom

| | | |
|----------------------------------|---|--|
| VAC | Vincristin (Oncovin) | 1,0 mg/m ² Körperoberfläche Tag 1 i. v. Gesamtdosis nicht über 2 mg |
| | Adriamycin (Adriblastin®) | 40 mg/m ² Körperoberfläche Tag 1 i. v. |
| | Cyclophosphamid (Endoxan®, Cyclostin® usw.) | 200 mg/m ² Körperoberfläche Tag 3 bis 6 per os |
| oder Ersatz des Vincristin durch | | |
| | Vindesin (Eldisine®) | 3 mg/m ² Körperoberfläche Tag 1 i. v. |
| Wiederholung alle drei Wochen | | |
| CMF (P) | Cyclophosphamid (Endoxan®, Cyclostin® usw.) | 100 mg/m ² Körperoberfläche Tag 1 bis 14 per os |
| | Methotrexat | 40 mg/m ² Körperoberfläche Tag 1 und 8 i. v. |
| | Fluorouracil | 600 mg/m ² Körperoberfläche Tag 1 und 8 i. v. |
| | (Prednison) | 1 mg/kg Körpergewicht Tag 1 bis 14 per os |
| Wiederholung alle vier Wochen | | |

Tabelle 12: Dosierung einer adjuvanten Chemotherapie mit VAC oder CMF (P)

| Medikament | Nebenwirkungen |
|-----------------|--|
| Vincristin | Neuropathie, Alopezie, Hautnekrosen (!) bei paravenöser Injektion |
| Vindesin | Neuropathie milder bei gleicher Wirkung |
| Adriamycin | Panzytopenie, Alopezie, Kardiomyopathie, Hautnekrosen (!) bei paravenöser Injektion |
| Cyclophosphamid | Panzytopenie, Alopezie, Nausea |
| Methotrexat | Panzytopenie, Stomatitis, Cave Nierenin- suffizienz |
| Fluorouracil | Panzytopenie, Stomatitis, Nausea |

Tabelle 13: Zu befürchtende Nebenwirkungen bei adjuvanter Chemotherapie

die Patientin diese wünscht, nachdem sie über alle Nebenwirkungen, Gefahren und Unsicherheiten aufgeklärt worden ist.

Informationen zu diesem Problem gibt Tabelle 11. Bei prämenopausalen Frauen muß besonders das Mutagenitätsrisiko beachtet und müssen gegebenenfalls antikonzeptionelle Maßnahmen eingeleitet werden.

Die immer wieder erhobene Forderung, die prophylaktische Therapie nur innerhalb von Studien durchzuführen, ist u. E. zum gegenwärtigen Zeitpunkt unrealistisch, zumal die verwendeten Zytostatikakombinationen mit denen bei stattgefundener Metastasierung benutzten identisch sind.

Zum anderen ist es beim heutigen Wissensstand nicht vertretbar, daß nur die Frauen diese Behandlung erfahren, die das Glück haben, in der Nähe eines Tumorzentrums zu wohnen.

Voraussetzung muß jedoch eine genaue Dokumentation verwendeter Substanzen, Dosierungen, Dauer und Zyklusintervalle sein, da bei einer eventuellen Generalisation die weitere Behandlung nur bei Kenntnis dieser Daten adäquat durchgeführt werden kann.

Unverzichtbar für die Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie sind erstens der axilläre Lymphknotenstatus, wobei immer wieder gefordert wird, daß mindestens acht bis zehn Lymphknoten histologisch untersucht werden müssen, auch oder gerade wenn diese makroskopisch unauffällig schienen, zweitens der Hormonrezeptor (Östrogen- und Progesteronrezeptor) und drittens der Menopausenstatus.

Durchführung

Die Voraussetzungen zur adjuvanten Chemotherapie sind in der nachstehenden Aufreihung aufgeführt.

Voraussetzungen einer adjuvanten Chemotherapie

- 1 Mehr als acht axilläre Lymphknoten auch histologisch untersucht,
- 2 Fernmetastasen ausgeschlossen – Minimalprogramm der dazu nötigen Untersuchungen: körperliche Untersuchung, CEA, Röntgen-Thorax, Skelett-Szintigramm, Leber-Szintigramm (oder Sonographie bzw. Computer-Tomogramm),
- 3 Hormonrezeptorstatus,
- 4 Einverständnis der Patientin nach adäquater Aufklärung,
- 5 seit Operation noch nicht mehr als 14 Tage vergangen,
- 6 gesicherte, ständige ärztliche Betreuung,
- 7 Zuverlässigkeit der Patientin und gesicherte Durchführbarkeit der Therapie,
- 8 Karnofsky-Index > 60 Prozent,
- 9 Keine Kontraindikation zur Chemotherapie,
- 10 Bei prämenopausalen Patientinnen: Kontrazeption geregelt.

Auf Grund der bisher in Adjuvansstudien erarbeiteten Daten sollte die Therapie in folgender Weise *konsequent* durchgeführt werden:

- 1 Beginn innerhalb von 14 Tagen post operationem,
- 2 gängige und erprobte Zytostatikakombinationen anwenden (z. B. VAC-, CMF-Schema, siehe Tabelle 12),
- 3 nur in der errechneten Voll-dosis,
- 4 möglichst keine Intervallverlängerung,
- 5 Therapiedauer sechs Monate.

Abweichungen verhindern nicht die Nebenwirkungen, sondern den eventuellen Therapieerfolg.

Auch eine Verlängerung der Therapiedauer verspricht keinen zusätzlichen Effekt.

Über die Dosierung informiert Tabelle 12, über zu befürchtende Nebenwirkungen berichtet Tabelle 13.

Zusammenfassung

Die adjuvante Chemotherapie bietet als einzige heute denkbare Behandlungsmodalität die Chance, das Stagnieren der Heilungsrate beim Mammakarzinom zu überwinden. Die Behandlungsergebnisse haben die hohen Erwartungen bisher jedoch nicht erfüllt. Neben vielen ungeklärten Fragen wie der nach optimaler Dosis, Kombination, Dauer, Zeitpunkt usw. mag dies an der mangelnden Patientenselektion liegen.

Sicherere Aussagen sind erst nach Ablauf von weiteren etwa fünf Jahren zu erwarten. Dies impliziert, daß eine generelle, kritiklose Anwendung der adjuvanten Chemotherapie mehr schaden als nützen kann.

Besteht jedoch eine klare Indikation und liegen alle Voraussetzungen vor, muß jeder Patientin diese Behandlungsform zumindest angeboten werden. Sollte sich herausstellen, daß echte Heilungen oder zumindest deutlich verlängerte Überlebenszeiten tatsächlich erreicht werden können, wird der adjuvanten Chemotherapie eine immense Rolle auch im Zusammenhang mit weniger radikalen Operationen zufallen.

Literatur beim Verfasser

Anschrift für die Verfasser:
Dr. med. Hans-Erik Wander
Abteilung Hämatologie
und Onkologie am
Zentrum für Innere Medizin
Robert-Koch-Straße 40
3400 Göttingen

Langzeitergebnisse der Cholezystektomie

Bis zu einem Viertel aller cholezystektomierten Patienten klagen postoperativ über schwer faßbare, unbestimmte Schmerzzustände oder Verdauungsbeschwerden, für die keine organische Ursache gefunden werden kann.

In einer prospektiven Studie erfaßten die Schweizer Autoren 346 Patienten, die 6, 12, 24 und 48 Monate nach der Operation durch systemische Nachkontrollen (VISICK) und Selbstbeurteilung hinsichtlich postoperativer Komplikationen analysiert wurden.

Bei über 80 Prozent der Patienten war das Operationsresultat als sehr gut beurteilt worden, nur bei einem Prozent fanden sich Beschwerden wegen einer organischen Ursache.

Zumeist lagen leichte, sogenannte funktionelle Störungen (postprandiale Verdauungsbeschwerden, Schmerzen im Oberbauch) vor.

Diese funktionellen Störungen fanden sich vermehrt bei Frauen mit jahrelangen präoperativen Beschwerden und häufigen Schmerzanfällen.

Keinen Einfluß auf das Operationsergebnis hatten das Alter des Patienten, der Schmerzcharakter, die Therapie vor der Operation, lokale und allgemeine Komplikationen nach der Operation und der spätere Gewichtsverlauf.

Gute Ergebnisse wiesen auch Patienten mit Pankreatitis und Cholezystitis oder Patienten auf, bei denen eine Gallengangsrevision vorgenommen worden war. W

Stirnemann, H.; Aebersold, P.; Bader, M.; Biaggi, J.; Büchler, U.; Nussberger, P.; Wyler, A.: Was bestimmt die Prognose nach Cholezystektomie: Anamnese, Operationsbefunde, postoperative Komplikationen? Schweiz. med. Wschr. 113 (1983) 448–453, Chirurgische Abteilung, Regionalspital CH-3400 Burgdorf