

Frauen mit Genitalkarzinomen gut begleiten

Umgang mit Symptomen sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie

Die Behandlung des Genitalkarzinoms der Frau hat sich in den letzten Jahren gewandelt und ist heute interdisziplinär. Die gemeinsame Betreuung mit Zuweiser und Hausarzt ist essenziell (1) – durch den wechselseitigen Austausch, beispielsweise an gemeinsamen Fortbildungsveranstaltungen, steigt die Behandlungsqualität für die Patientin. Die Therapie umfasst in der Regel die Operation mit anschliessender Chemotherapie und/oder Radiotherapie. Der vorliegende Artikel beschreibt die wichtigsten Symptome sowie Nebenwirkungen, die während der Chemotherapie auftreten.

Marcus Vetter

Die Genitalkarzinome der Frau umfassen das Zervixkarzinom, das Endometriumkarzinom, das Ovarialkarzinom inklusive Tuben- und Peritonealkarzinom, das Vaginalkarzinom und das Vulvakarzinom. Die primäre Behandlung ist in der Regel die Resektion, die je nach Stadium und Erkrankung

sehr unterschiedlich ausfallen kann. Anschliessend erhalten viele Patientinnen eine platinbasierte Chemotherapie. Beim Ovarialkarzinom beispielsweise ist es meist eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel, von der in der Regel vier bis sechs Zyklen alle drei Wochen appliziert werden (2). Manche Patientinnen erhalten auch neuere Medikamente, zum Beispiel monoklonale Antikörper wie Bevacizumab. Dieses Medikament hat zu einer besseren Prognose beigetragen und ist für das Ovarialkarzinom und das Zervixkarzinom im fortgeschrittenen Stadium zugelassen (3, 4).

Die Kehrseite der Medaille einer effektiveren Tumorthherapie sind die Nebenwirkungen der Chemotherapie, inklusive bisher unbekannter Nebenwirkungen neuerer Medikamente (z.B. monoklonale Antikörper). In onkologischen Studien sind die Endpunkte meist Progressionsfreiheit, Ansprechrate oder das Überleben. Lebensqualitätsendpunkte sind leider immer noch sehr selten (5, 6). Dies wird sich in den kommenden Jahren hoffentlich verbessern.

Voraussetzungen für eine Chemotherapie

Bevor eine Chemotherapie appliziert werden kann, müssen gewisse Voraussetzungen erfüllt sein (7). Als grundlegende Faustregel kann empfohlen werden, dass eine Chemotherapie nur dann sinnvoll ist, wenn die Patientin selbstständig die Klinik beziehungsweise das Ambulatorium aufsuchen kann. Grundsätzlich sollte ein ECOG-Performance-Status ≤ 2 vorliegen (gemäss der Definition der Eastern Cooperative Oncology Group bedeutet das gehfähig, aber nicht arbeitsfähig, Selbstversorgung ist möglich, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen). Das periphere Blutbild sollte in der Norm sein. Mindestvoraussetzungen vor dem Start einer Therapie sind:

- ❖ HB > 10 g/l
- ❖ TC > 100 g/l
- ❖ LC > 3,0 g/l
- ❖ neutrophile Granulozyten > 1,5 g/l
- ❖ auch die Leber- und Nierenwerte sollten in der Norm liegen (max. < 1,25-Faches der Norm).

Je nach Erkrankung und Metastasierungsmuster muss diese Entscheidung für jede Patientin individuell getroffen werden. Vor einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie sollte in der Regel eine Herzechouuntersuchung oder eine Myokardszintigrafie durchgeführt werden.

Die wichtigsten Nebenwirkungen

Frauen mit Genitalkarzinomen erhalten in der Regel eine platinbasierte Chemotherapie (mit Carboplatin oder Cisplatin)

MERKSÄTZE

- ❖ Symptome und Nebenwirkungen nach Chemotherapie sind häufig und gut behandelbar. Die Behandlung sollte interdisziplinär durch Zentrum, zuweisenden Gynäkologen und Hausarzt erfolgen.
- ❖ An häufigen Nebenwirkungen treten auf: Blutbildveränderungen einschliesslich Neutropenie, Thrombopenie und Anämie.
- ❖ Bei den Genitalkarzinomen sind die Chemotherapieschemata in der Regel mit einer Rate an febriler Neutropenie unter 20 Prozent vertreten, des Weiteren Nausea und Emesis sowie Alopezie. Gelegentlich kommt es auch zu einer schweren Mukositis.
- ❖ Die febrile Neutropenie ist ein onkologischer Notfall. Vor Beginn der Therapie müssen die Patientinnen darüber aufgeklärt werden. Die Letalität beträgt auch heutzutage noch bis zu 10 Prozent. Eine antibiotische Therapie mit einem Breitbandantibiotikum sollte umgehend initiiert werden.
- ❖ Eine gute Zusammenarbeit zwischen niedergelassenem Allgemeinpraktiker und Spital ist erforderlich, um eine optimale Versorgung der Tumorpatientin zu gewährleisten.

Tabelle:

Behandlung der chemotherapieinduzierten Nausea und Emesis nach emetogener Potenz

Emetogene Potenz	Empfohlene Medikation
hohes Risiko (> 90%) z.B. Cisplatin > 50 mg/m ² , Cyclophosphamid > 1500 mg/m ²	Drei-Medikamenten-Schema: 5-HT3-Rezeptor-Antagonist (Palonosetron bevorzugt – NCCN), Dexamethason und Aprepitant
moderat (> 30% bis 90%) z.B. Doxorubicin, Idarubicin, Etoposid p.o.	Zwei-Medikamenten-Schema: 5-HT3-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason (+/-Aprepitant für bestimmte Patienten)
niedrig (10% bis 30%) z.B. 5-FU, Capecitabin, Gemcitabin	Dexamethason 8–12 mg
minimal (< 10%) z.B. Bevacizumab, Vinblastin	keine Anwendung

adaptiert nach ESMO- und NCCN-Guidelines [11, 16]

mit einem Kombinationspartner (z.B. Taxan oder Anthrazyklin). Die wichtigsten Nebenwirkungen umfassen dabei:

1. Blutbildveränderungen inklusiv Anämie, Thrombopenie, Leukopenie, Neutropenie inklusiv febriler Neutropenie
2. chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis
3. Schleimhauttoxizität inklusiv Stomatitis, Ösophagitis, Gastroenteritis (Mukositis) mit Diarrhö
4. Fatigue und starke Müdigkeit
5. Neurotoxizität (z.B. Taxane)
6. Infertilität und Libidoverlust (nach OP und nach Chemotherapie).

In der Regel werden die Toxizitäten nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) gradiert. Dies ist ein Katalog, mit dem alle in der Onkologie vorkommenden Symptome gradiert werden können und der hauptsächlich für Studien, aber auch im klinischen Alltag zur Einschätzung der Schwere der Symptome verwendet wird (8). Die Skala reicht von Grad 0 bis 5. In der Regel wird ab Grad 2 bis 3 die Chemotherapie unterbrochen, und je nach Symptom muss eine Dosisanpassung erfolgen. Ab Grad 4 wird die Behandlung in der Regel abgebrochen. Die Anpassungen stehen selbstverständlich in Relation zur Zielsetzung der Therapie: Im palliativen Setting wird in der Regel eher früher eine Anpassung vorgenommen als im kurativen oder definitiven Setting. Die folgenden Abschnitte beleuchten die wichtigsten Nebenwirkungen und deren Management im Detail.

Febrile Neutropenie

Die in der gynäkologischen Onkologie verwendeten Therapieschemata haben in der Regel eine Febrile-Neutropenie-Rate unter 20 Prozent. Ausnahmen bleiben Schemata wie TAP (Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel) mit einem höherem Neutropenierisiko. Die Neutropenie wird definiert als Abfall der neutrophilen Granulozyten unter 0,5 g/l und einer Temperatur axillär von > 38,2 °C oder 38,0 °C zweimal innerhalb von einer Stunde. Die febrile Neutropenie ist ein onkologischer Notfall und bedarf der umgehenden Behandlung. Bei

den Genitalkarzinomen der Frau besteht dadurch eine Letalität von bis zu 10 Prozent. In der Regel sollte eine sofortige Behandlung mit einem Breitspektrumantibiotikum (z.B. Piperacillin/Tazobactam) begonnen werden. Die Basisdiagnostik bei der febrilen Neutropenie beinhaltet:

- ❖ Blutbild inklusive Handddifferenzierung, CRP, Nieren- und Leberparameter, Elektrolyte, Gerinnung
 - ❖ Röntgenthorax zum Ausschluss einer Pneumonie
 - ❖ Harnuntersuchung inklusiv Kultur
 - ❖ 2 x 2-Blutkulturen aerob und anaerob bei Fieberschüben (auch aus den zentralen Leitungen wie «Porth-a-cath»-System).
- Zur Risikostratifizierung kann der Score der Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) herangezogen werden, der zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikopatientinnen unterscheidet. Dieser Risikoscore beinhaltet unter anderem:
- ❖ Symptome und deren Schwere
 - ❖ Vorhandensein einer Hypotonie (< 90 mmHg systolisch)
 - ❖ Alter < 60 Jahre.

Patientinnen mit einem tiefen Risikoscore können in der Regel ambulant behandelt werden. Patientinnen mit einem hohen Risikoscore sollten hospitalisiert werden (9). Eine primäre Prophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) sollte bei älteren Patientinnen (> 65 Jahre) oder bei Status nach Radiotherapie des Mediastinums, der Paraaortalfelder oder des Beckens in Erwägung gezogen werden. Auch bei offenen Wunden und Infekten und bei reduziertem AZ kann eine Primärprophylaxe erwogen werden.

Chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis

Durch moderne supportive Therapie und den Einsatz von Antiemetika sind die meisten Chemotherapien deutlich besser verträglich als vor Einsatz dieser Medikamente (10). Nach den aktuellen Guidelines des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) werden Chemotherapieschemata mit aufsteigender emetogener Potenz unterschieden (11). Je nach emetogener Potenz sollte die supportive Therapie gewählt werden (siehe *Tabelle*).

Insbesondere bei Behandlung mit Cisplatin > 50 mg/m² ist Vorsicht geboten und in der Regel eine Dreierkombination aus Kortikosteroiden, Serotonin-(5-HT₃-)Rezeptor-Antagonisten und NK1-Rezeptor-Antagonisten erforderlich. Bei Persistenz von Nausea und Emesis kann gegebenenfalls auf das weniger emetogene Carboplatin gewechselt werden. Dabei sollte aber die Therapieintention kurativ/definitiv versus palliativ berücksichtigt werden.

Chemotherapieinduzierte Mukositis

Bei der Behandlung der Genitalkarzinome der Frau ist die Mukositis mit unterschiedlichem Schweregrad ebenfalls eine bekannte Nebenwirkung, insbesondere Taxane und Anthrazykline können eine solche auslösen. Aber auch andere Medikamente, die nicht routinemässig in der gynäkologischen Onkologie verwendet werden, wie Methotrexat oder auch Target-Therapien wie Everolimus können häufiger eine Mukositis verursachen.

Die Behandlung umfasst die Anwendung von Mundspülungen (z.B. mit Salbeitee oder Kamillenextrakt) sowie die Anwendung von Lokalanästhetika wie Xylocain-Gel (2%). Zudem werden Nystatinlösungen und lokales wie auch systemisches Fluconazol eingesetzt. In schwereren Fällen sollten Patientinnen hospitalisiert und der Einsatz einer intravenösen Schmerztherapie bis hin zu Opiaten etabliert werden.

Der Einsatz von Kombinationslösungen zur Mundspülung, sogenanntes «magic mouth wash», ist nicht standardisiert. Dabei variiert die Zusammensetzung von Klinik zu Klinik. Unter anderen werden Steroide, Antimykotika, Antibiotika und Lokalanästhetika kombiniert. Zur Behandlung der Mukositis sind aktuell Supportive-Guidelines publiziert (12).

Tumorbedingte Fatigue

Die tumorbedingte Fatigue ist ein multifaktorieller Prozess, der sowohl im adjuvanten als auch im palliativen Setting verschiedenster Tumorerkrankungen vorkommt. Die Behandlung ist zum Teil sehr schwierig. Es handelt sich um ein komplexes Geschehen mit verschiedenen Ursachen:

- ❖ Progression der Erkrankung
- ❖ Myelosuppression durch die Chemotherapie
- ❖ Radiotherapie
- ❖ antiestrogene Therapie (Estrogenentzug durch OP und Chemotherapie)
- ❖ Immuntherapien, zum Beispiel im Rahmen von Studien mit Interleukinen
- ❖ psychosoziale Belastung durch die Erkrankung inklusive Depression
- ❖ Anorexie
- ❖ anderes.

Die Entwicklung der Symptome und der Status der Patientinnen korrelieren miteinander, Einfluss haben der funktionelle, der biologische, der demografische, der medizinische Status (siehe oben) und der Verhaltensstatus der Patientin (13, 14).

Die Behandlung beinhaltet selbstverständlich die Behandlung der Grunderkrankung (z.B. tumorspezifische Therapie, Ausgleich einer Anämie, Behandlung einer Depression). In der palliativen Phase kann die Fatigue mit Steroiden oder Medroxyprogesteron behandelt werden. Eine weitere Möglichkeit als «Off-label»-Gebrauch besteht in der Behandlung mit Methylphenidat (15). Sehr wichtig und in Studien belegt erscheint auch das regelmässige körperliche Ausdauertraining. ❖

Dr. med. Marcus Vetter

Gynäkologisches Tumorzentrum des Universitätsspitals Basel

Spitalstrasse 21, 4031 Basel

E-Mail: marcus.vetter@usb.ch

Literatur:

1. Smith GF, Toonen TR: Primary care of the patient with cancer. *Am Fam Physician* 2007; 75(8): 1207–1214.
2. Du Bois A et al.: 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GOCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8:viii7–viii12.
3. Burger RA et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473–2483.
4. Tewari KS et al.: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*; 370(8): 734–743.
5. Brundage M et al.: A knowledge translation challenge: clinical use of quality of life data from cancer clinical trials. *Qual Life Res* 2011; 20(7): 979–985.
6. Brundage M et al.: Patterns of reporting health-related quality of life outcomes in randomized clinical trials: implications for clinicians and quality of life researchers. *Qual Life Res* 2011; 20(5): 653–664.
7. Petru E et al.: *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Springer, Heidelberg, 2014.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
9. De Naurois J et al.: ESMO Guidelines Working Group: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v252–v256.
10. Choi CH et al.: Safety and efficacy of aprepitant, ramosetron, and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with ovarian cancer treated with paclitaxel/carboplatin. *Support Care Cancer* 2014; 22(5): 1181–1187.
11. Ettinger DS et al.: *Antiemesis NCCN Guidelines, Version 1.2015*.
12. Lalla RV et al.: Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO): MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120(10): 1453–1461.
13. Barsevick AM et al.: National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting: Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(19): 1432–1440.
14. Minton O et al.: Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD006704.
15. Mitchell GK et al.: The effect of methylphenidate on fatigue in advanced cancer: an aggregated N-of-1 trial. *J Pain Symptom Manage* 2015; pii: S0885-3924(15)00176-1.
16. Roila F et al.: Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v232–v243.