

Mammakarzinom bei älteren Patientinnen

Welche Eingriffe sind ab zirka 65. Lebensjahr sinnvoll?

Patientinnen über 65 Jahre mit Mammakarzinom machen nahezu die Hälfte der Frauen mit dieser Erkrankung aus. Die in den letzten zehn Jahren rasant angestiegene Lebenserwartung und die verbesserte medizinische Versorgung im Alter bedürfen einer besonderen Betrachtung dieser Patientinnen hinsichtlich Diagnostik und Therapie – bei gleichzeitig dürftiger evidenzbasierter Datenlage in dieser Patientinnengruppe.

ANDREAS GÜNTHERT

Grundsätzlich ist das Mammakarzinom der Frau nach etwa dem 65. Lebensjahr kein anderes als das der jüngeren Frau; bei vergleichbarem Gesundheitsstatus besteht meist kein Grund für eine modifizierte diagnostische oder therapeutische Vorgehensweise. Dennoch können, insbesondere bei der Entscheidung zur Notwendigkeit einer axillären Lymphadenektomie, über eine Radiotherapie sowie darüber, ob und welche Chemotherapie erfolgen soll, im Einzelfall berechnete Unterschiede im Vergleich zu jüngeren Frauen bestehen. Diese Entscheidungen müssen individuell, sorgfältig und interdisziplinär betrachtet und den Bedürfnissen der Patientin angepasst werden.

Grundlegende Problematik

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau in den Industrienationen, wobei das zunehmende Alter der wesentliche Risikofaktor für die Inzidenz dieser Erkrankung ist. Etwa 50% aller Mammakarzinome treten bei Frauen ab 65 Jahren, mehr als 30% treten ab dem 70. Lebensjahr auf (1). Es gibt keine Definition für die «ältere Patientin», in klinischen Studien und Subanalysen werden hier meistens Frauen ab 65 oder 70 Jahren berücksichtigt. Die mittlere Lebenserwartung der Frauen in der Schweiz beträgt inzwischen etwa 84 Jahre.

Die Therapie bei diesen älteren Patientinnen weicht oft vom Management jüngerer Patientinnen ab (2, 3). Das Vorgehen hängt von Faktoren wie Komorbiditäten, vermeintlich mangelnder Compliance, erhöhter Toxizität, aber auch teilweise von unsicheren ärztlichen Therapieentscheidungen ab. Evidenzbasierte Daten zur Therapie des Mammakarzinoms bei älteren Frauen sind trotz der hohen Inzidenz erstaunlich rar, sodass nur wenige publizierte Phase-III-Studien zu diesem Kollektiv vorliegen. Zudem bestehen in vielen Studien Ausschlusskriterien wie Alter und Ko-

morbiditäten, was dazu führt, dass ältere Patientinnen in grossen randomisierten Studien nicht repräsentativ vertreten sind. Charakteristischerweise zeichnen sich die Tumore älterer Patientinnen oft dadurch aus, dass sie im Vergleich zu denen jüngerer Frauen

- «biologisch günstiger» sind,
- einen höheren Differenzierungsgrad zeigen,
- Hormonrezeptoren exprimieren,
- aber häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden (3, 4).

Allerdings ist das Alter kein unabhängiger prognostischer Faktor, sodass bei gleichen Tumorstadien und biologischen Faktoren die Prognose der älteren Frau die gleiche wie die der jüngeren Frau ist (5).

Die Daten zum Mammografiescreening älterer Patientinnen sind zum Teil widersprüchlich, obwohl durch Involution des Brustdrüsengewebes im Alter eine zunehmende Sensitivität zu erwarten wäre. Das organisierte Screening endet in den meisten Ländern mit 70 Jahren, wobei die Grundlage hierfür nicht unumstritten ist. Es gibt nur wenige prospektive Daten zum Screening von Frauen über 70 Jahre. Eine jüngere Untersuchung bei Frauen ab 80 Jahren zeigte – bei nur fraglichem Benefit – einen hohen Prozentsatz (12,5%) von invasiven Abklärungen bei falsch-positiven Befunden (6). Auf der anderen Seite gilt es sowohl beim Screening als auch bei Therapieentscheidungen zu beachten, dass es im biologischen Alter der Frau ab 70 Jahren individuell erhebliche Unterschiede gibt. Demnach wird die Fortsetzung des Screenings so lange empfohlen, wie eine Frau sich in gutem Gesundheitszustand befindet und eine Therapie durchführbar ist (3, 7).

Operative Therapie

Die operative Therapie dient der lokalen Tumorkontrolle und dem adäquaten Staging; sie hat dabei

Merkmale: Grundsatzfragen bei älteren Patientinnen

Die Inzidenz des Mammakarzinoms nimmt bei steigendem Alter zu. Die Daten zu Therapie und Diagnostik bei der älteren Patientin sind vergleichsweise mangelhaft. Ebenso ist die ältere Frau als solche nicht definiert, und es bestehen erhebliche individuelle Unterschiede hinsichtlich biologischen Alters und Komorbiditäten. Das Mammakarzinom der älteren Frau ist per se nicht ein anderes Karzinom und sollte bei gutem Gesundheitszustand der Frau prinzipiell vergleichbaren diagnostischen und therapeutischen Kriterien unterzogen werden.

einen herausragenden Stellenwert in der Therapie insgesamt. Grundsätzlich sollten einer älteren Patientin die gleichen Möglichkeiten angeboten werden wie der jüngeren. Insbesondere die brusterhaltende Therapie findet ihre gleiche Berechtigung. Manche Patientinnen zeigen bei Erstdiagnose erhebliche Nebenerkrankungen, die entweder kurzfristig oder, bei deutlich verringerter Lebenserwartung, ein modifiziertes Vorgehen erfordern, beispielsweise eine primäre systemische Therapie bis zum Erreichen einer Operabilität. Dabei kann auch bei verringerter Lebenserwartung die operative Therapie ein Beitrag zur Lebenserhaltung unter pflegerischen Aspekten bedeuten. Wie erwähnt, haben ältere Patientinnen häufiger Mammakarzinome mit positivem Hormonrezeptorstatus. Einige Studien sind daher der Frage nachgegangen, ob auf die operative Therapie bei einer Behandlung mit Tamoxifen verzichtet werden kann (Übersicht in 1, 3). Obwohl die meisten dieser Studien keinen Unterschied im Gesamtüberleben dieser Patientinnen gezeigt haben, war die Lokalrezidivrate respektive die Tumorprogression in den Gruppen ohne Operation inakzeptabel. Die beiden grössten Studien konnten zudem zeigen, dass in den Gruppen ohne operative Therapie in über 40% der Fälle eine sekundäre Operation notwendig wurde (8, 9). Eine alleinige Tamoxifenbehandlung ist daher nur bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren und absoluter Kontraindikation zur Operation eine Option. Zu Aromatasehemmern gibt es in diesem Zusammenhang bisher keine vergleichbaren Daten.

Hinsichtlich der brusterhaltenden Therapie im Vergleich zur modifiziert radikalen Mastektomie sind die gleichen Bewertungsmaßstäbe anzusetzen wie bei jüngeren Frauen. In den meisten Studien zur brusterhaltenden Therapie waren Frauen ab 70 Jahren ausgeschlossen. Dennoch ist das Bedürfnis zur brusterhaltenden Therapie (und damit Erhaltung der Lebensqualität) bei älteren Patientinnen nicht wesentlich geringer ausgeprägt als bei jüngeren Frauen (10). In der Literatur gibt es aus überwiegend retrospektiven Analysen Hinweise, dass die Lokalrezidivrate nach Brusterhaltung bei älteren Patientinnen geringer ist, was unter anderem auf die vergleichsweise hohe Ansprechrate auf die adjuvante antihormonelle Therapie zurückgeführt werden kann. Dies setzt allerdings die gleichen harten Kriterien zur Einhaltung der Sicherheitsabstände voraus. Die brusterhaltende Therapie wird in der Regel mit einer adjuvanten Radiotherapie kombiniert. Skepsis oder Ablehnung einer perkutanen Bestrahlung durch die Patientin stellt jedoch nicht zwingend eine Kontraindikation zur Brusterhaltung bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen dar, sofern eine adjuvante antihormonelle Therapie durchgeführt wird. Zudem stellt die Brachytherapie bei zwar noch ausstehenden Langzeitergebnissen eine viel versprechende Alternative zur perkutanen Radiotherapie dar. Das Ausmass des Befalls der regionären Lymphknoten ist der bedeutendste prognostische Faktor beim Mammakarzinom. Bei klinisch unauffälligen Lymphknoten sollte Patientinnen die Sentinelnodebiopsie angeboten werden. Bei klinischem Befall der axillären Lymphknoten hat die axilläre Lymphonodektomie nicht nur diagnostische Relevanz, sondern ist Bestandteil der lokalen Tumorkontrolle. Unklar ist der Stellenwert einer axillären Lymphonodektomie bei positivem Sentinelnode oder bei nicht auffindbarem Sentinelnode bei älteren Patientinnen. Einige Studien zeigten keinen Vorteil der axillären Lymphonodektomie bei T1-Tumoren mit positivem Hormonrezeptorstatus und klinisch unauffälligen Lymphknoten, sodass bei diesen Patientinnen auf die Lymphonodektomie verzichtet werden kann (11, 12). Eine adjuvante Chemotherapie und die adjuvante Strah-

lenthherapie werden durch das Ausmass des Lymphknotenbefalls beeinflusst. Sollte wegen fortgeschrittenen Alters und vorhandenen Komorbiditäten der Lymphknotenbefall keine Relevanz bei der adjuvanten Therapieentscheidung haben, kann im Einzelfall auf die axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden.

Merkmale: Chirurgie

Die Operation hat einen bedeutenden Stellenwert bei der lokalen Tumorkontrolle. Jede Patientin, deren Gesundheitszustand es erlaubt, sollte operiert werden. Hierbei sind die gleichen Maßstäbe zu setzen wie bei jüngeren Patientinnen, insbesondere ergeben sich keine altersbedingten Vorteile einer Mastektomie gegenüber der brusterhaltenden Therapie. Für die Sicherheitsabstände gelten die gleichen harten Kriterien. Die axilläre Lymphonodektomie sollte lediglich dann durchgeführt werden, wenn von dem Befall der Lymphknoten eine Therapieentscheidung beeinflusst wird. Bei klinisch unauffälligen Lymphknoten sollte die Sentinelnode-Biopsie angeboten werden.

Radiotherapie

Die Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Therapie ist bei älteren Patientinnen deutlich geringer als bei jüngeren Patientinnen, insbesondere wenn diese Patientinnen eine adjuvante antihormonelle Therapie und/oder eine Chemotherapie erhalten (13). Dazu passt auch, dass in den randomisierten Studien zur adjuvanten Strahlentherapie nach Brusterhaltung bei älteren Patientinnen der Benefit hinsichtlich Lokalrezidivrate deutlich geringer war und ein Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben nur in einer Studie gezeigt werden konnte. In der CALG-B-Studie, bei der Frauen ab 70 Jahren mit einem T1N0M0- und hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen randomisiert nach Brusterhaltung eine perkutane Radiotherapie (versus keine Radiotherapie) erhielten, verringerte die Bestrahlung die Lokalrezidivrate von 4% auf 1% (14). Bei Patientinnen mit dieser Tumordiagnose ist daher im Einzelfall zu überlegen, ob die Morbidität einer Radiotherapie bei geringem Nutzen zu vertreten ist. Grundsätzlich ist die Toxizität einer Strahlentherapie bei älteren Patientinnen nicht ausgeprägter als in jüngeren Frauen (15).

Eine verminderte Lokalrezidivrate bedeutet nicht nur eine verbesserte Lebensqualität, sondern hat bei Patientinnen mit einer hohen Lebenserwartung sicherlich einen Einfluss auf das Überleben nach Brustkrebs, auch wenn dies statistisch nicht gezeigt werden konnte. Die adjuvante Radiotherapie sollte daher jeder Frau nach Brusterhaltung angeboten werden. Zudem bieten die intra- und postoperative Brachytherapie, insbesondere bei älteren Patientinnen, eine inzwischen flächendeckend eingesetzte Alternative mit hoher Akzeptanz.

Bei jüngeren Frauen konnte bei Befall von vier Lymphknoten, positiven Schnitträndern sowie bei T3- und T4-Tumoren deutliche Vorteile hinsichtlich der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens durch die Radiotherapie nach Mastektomie gezeigt werden (Übersicht in 1, 3). Die Datenlage hierfür bei älteren Patientinnen ist sehr dürrtig. Dennoch sollte einer Patientin mit oben angegebenen Risikofaktoren, insbesondere bei zusätzlichen ungünstigen Kriterien, eine «Postmastektomie-Radiatio» angeboten werden, sofern der allgemeine Gesundheitszustand der Patientin dies zulässt.

Merkpunkte: Adjuvante Radiotherapie

Nach brusterhaltender Therapie sollte älteren Patientinnen mit Mammakarzinom eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden. Hierbei etabliert sich zunehmend die intra- und postoperative Brachytherapie, auch wenn Langzeitdaten noch ausstehen. Zur Radiotherapie nach Mastektomie gelten die gleichen Kriterien wie bei jüngeren Frauen.

Adjuvante Hormontherapie

Durch den hohen Anteil an hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen hat die antihormonelle Therapie bei diesen Patientinnen einen herausragenden Stellenwert. In den Studien zum adjuvanten Einsatz von Tamoxifen und/oder den Aromatasehemmern konnten keine altersabhängigen Effekte dieser Substanzen hinsichtlich des Ansprechens festgestellt werden. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass Tamoxifen die jährliche brustkrebsbezogene Todesrate um 31% reduziert (17). Ebenso wie bei jünge-

ren Patientinnen zeigen aber Aromatasehemmer bei älteren Patientinnen einen besseren Effekt auf das krankheitsfreie Überleben als Tamoxifen, ob als Switch- oder Upfronttherapie. Bei der Therapieauswahl sind hierbei Risikofaktoren zu berücksichtigen wie Thrombembolien in der Anamnese als Kontraindikation für eine Tamoxifentherapie – genauso wie das Risiko einer pathologischen Fraktur während einer Therapie mit Aromatasehemmern.

Vor dem Einsatz einer Therapie mit Aromatasehemmern ist daher eine Osteodensitometrie zu empfehlen. Bisphosphonate verringern die Bildung einer Osteoporose und die Rate an pathologischen Frakturen. Der optimierte Einsatz von Bisphosphonaten in Kombination mit Aromataseinhibitoren erscheint sinnvoll und ist derzeit Gegenstand klinischer Untersuchungen.

Merkpunkte: Adjuvante antihormonelle Therapie

Die adjuvante antihormonelle Therapie hat einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben. Aromatasehemmer sind dem Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen. Bei der Wahl der antihormonellen Therapie sind Nebendiagnosen und eine vorhandene Osteopenie oder Osteoporose zu berücksichtigen.

Adjuvante Chemotherapie und Trastuzumab

Es gibt nur wenige randomisierte Studien zum Einsatz der Chemotherapie, bei denen ältere Patientinnen berücksichtigt wurden. Die adjuvante Chemotherapie hat einen besonderen Stellenwert bei älteren Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren, denn bei diesen zeigte die Chemotherapie einen Überlebensvorteil (3).

Bei älteren Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen scheint die Chemotherapie einen deutlich geringeren Nutzen zu haben. Hierbei spielt auch die erhöhte Toxizität eine bedeutende Rolle, sodass der Nutzen einer Chemotherapie gegenüber den zu erwartenden Nebenwirkungen bis hin zu therapiebedingten Todesfällen sorgfältig individuell abgewogen werden muss

(17). Grundsätzlich gilt, dass bei älteren Patientinnen in gutem Gesundheitszustand die gleichen Bewertungsmaßstäbe unter Berücksichtigung des erhöhten Nebenwirkungsrisikos anzuwenden sind wie bei jüngeren Frauen. Zur Reduktion des individuellen Toxizitätsrisikos können zum Beispiel bevorzugt Monotherapien und wöchentliche Applikationen zum Einsatz kommen. Wirksam sind vor allem Anthrazykline und Taxane, wobei diese nicht zwingend kombiniert oder sequenziell eingesetzt werden müssen, sondern durchaus als Einzelsubstanzen eingesetzt werden können. Zahlreiche Phase-II-Studien mit Substanzen wie Vinorelbine oder Capecitabine (u. a.) zeigen ebenfalls gute Ansprechraten bei vergleichsweise geringerer Toxizität.

Zum adjuvanten Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) liegen bisher keine Langzeitdaten vor. Die Kardiotoxizität war bei älteren Patientinnen in den amerikanischen Studien erhöht (18). Allerdings rechtfertigt der therapeutische Nutzen des Trastuzumab bei den aggressiven HER2-überexprimierenden Tumoren den Einsatz einer adjuvanten Therapie auch bei älteren Patientinnen, immer unter engmaschiger kardialer Kontrolle. Trastuzumab wurde bisher nur in Kombination mit Chemotherapie randomisiert untersucht, der Einsatz des Trastuzumab ohne Chemotherapie ist derzeit Gegenstand klinischer Studien.

Merkpunkte: Adjuvante Chemotherapie und Trastuzumab

Die adjuvante Chemotherapie zeigt bei älteren Patientinnen eine deutlich erhöhte Toxizität. Ein Nutzen besteht vor allem bei hormonrezeptornegativen Tumoren, wobei individuell abgewogen werden muss. Gegebenenfalls sollten (weniger toxische) Regime eingesetzt werden. Bei einer Therapie mit Trastuzumab sollte ein engmaschiges kardiales Monitoring erfolgen.

Metastasiertes Mammakarzinom

Nicht wenige ältere Patientinnen zeigen bei der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen. In der Behandlung dieser Patientinnen steht die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Die Wahl der systemischen Therapie, der Supportiv-

therapie wie auch lokaler Massnahmen (z.B. eine Radiotherapie schmerzhafter ossärer Metastasen) richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen der Patientin und der Tumorbiologie. Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren steht eine antihormonelle Therapie im Vordergrund. Daneben hat die lokale Tumorkontrolle einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität, sodass die operative Therapie einen festen Stellenwert in der palliativen Versorgung der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom hat. Zudem gibt es immer mehr Hinweise, dass die operative Entfernung der Primärtumore einen Einfluss auf das Gesamtüberleben dieser Patientinnen hat (19). ■



PD Dr. med. Andreas Günthert
 Universitätsklinik für
 Frauenheilkunde
 Inselspital
 Effingerstrasse 102, 3010 Bern
 E-Mail:
 andreas.guenther@insel.ch

Quellen:

1. Bernardi D et al.: Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol* 2008; 47: 187–198.
2. Giordano SH et al.: Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 783–91.
3. Wildiers H et al. (International Society of Geriatric Oncology): Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1101–15.
4. Gennari R et al.: Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004; 101: 1302–10.
5. Singh R et al.: The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer* 2004; 100: 1807–13.
6. Schonberg MA et al.: Weighing the benefits and burdens of mammography screening among women age 80 years or older. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1774–80.
7. Smith RA et al.: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 41–52.
8. Fennessy M et al.: Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 699–704.
9. Mustacchi G et al. (Italian Cooperative Group): Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 414–20.
10. Sandison AJ et al.: Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg* 1996; 83: 994–96.
11. Martelli G et al.: A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Surg* 2005; 242: 1–6; discussion 7–9.
12. Rudenstam CM et al. (International Breast Cancer Study Group): Clin Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10–93. *Oncol* 2006; 24: 337–44.
13. Hillner BE, Mandelblatt J.: Caring for older women with breast cancer: can observational research fill the clinical trial gap? *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 660–61.
14. Hughes KS et al. (Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group): Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971–77.
15. Wyckoff J et al.: Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 150–52.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
17. Muss HB et al. (Cancer and Leukemia Group B): Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073–81.
18. Tan-Chiu E et al.: Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811–19.
19. Rapti E et al.: Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743–49.