Aspekte beim Mammakarzinom der jungen Frau

Heutige Strategien

Die Brustkrebserkrankung der jungen Frau (unter ca. 40 Jahren) bedeutet aufgrund der häufig schlechten Prognose sowie der spezifischen Bedürfnisse dieser Patientin eine besondere Herausforderung in Diagnostik, Therapie, Begleitung und Nachsorge. Dieser Artikel erläutert die Prognosefaktoren, speziellen Therapie- und Beratungsstrategien, Möglichkeiten einer Schwangerschaft sowie Aufgaben in der Nachsorge.

JULIA SCHNABEL, HEIKE HEUER, DANIEL FINK

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau mit einem Lebenszeitrisiko von 12,9%. Jede vierte erkrankte Frau ist unter 55 Jahre alt und jede zehnte unter 45 Jahre (1). Der Anteil der jungen Frauen ist vergleichsweise gering – die Fälle vor dem 40. Lebensjahr betreffen knapp 7% aller Brustkrebserkrankungen (11) – doch die Erkrankung der jungen Frau stellt uns aufgrund der häufig schlechteren Prognose sowie der altersgruppenspezifischen Bedürfnisse häufig vor eine Herausforderung. Diese Aufgabe sollte im interdisziplinären Team gelöst werden, angefangen von der sorgfältigen Beratung und Therapieplanung über die individuell angepasste Nachsorge bis hin zu einer psychosozialen Betreuung.

Prognosefaktor junges Alter

Eine signifikante Assoziation zwischen jungem Alter bei der Diagnose Mammakarzinom und der Prognose ist – auch zwischen molekularen Subtypen und Prognose – bestens bekannt.

Der prognostische Einfluss von Alter und verschiedenen molekularen Subtypen wird intensiv untersucht, und es zeigt sich, dass junges Alter (< 40 Jahre) mit einer erhöhten Rate an tripelnegativen und HER2-positiven Mammakarzinomen assoziiert ist. Ein tripelnegatives Mammakarzinom bei einer Patientin < 40 Jahre ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Beim HER2-positiven Mammakarzinom zeigte das Alter keinen Einfluss auf die Prognose (12). Zudem konnte gezeigt werden, dass ein junges Alter von < 35 Jahren ein prädiktiver Faktor für eine pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie bei tripelnegativen Mammakarzinomen darstellt.

Merkpunkte

- **Ein Mammakarzinom vor dem 40. Lebensjahr** betrifft knapp 7% aller Brustkrebserkrankungen.
- **Ein tripelnegatives Mammakarzinom** bei jungen Frauen ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden.
- **Die genetische Beratung und Testung** zur Erkennung einer potenziellen BRCA-Mutation ist sinnvoll, auch weil spezielle Therapieoptionen verfügbar sind.
- **Fertilitätserhaltende Massnahmen,** wenn gewünscht, sind sinnvoll und scheinen sogar mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert zu sein.
- **Eine Schwangerschaft nach erfolgter Primärtherapie** ist möglich und scheint nicht mit einer ungünstigen Prognose für Mutter und Kind verbunden zu sein.
- **Ein gezieltes Nachsorgeprogramm** für die jungen Frauen unter Einbezug von Therapienebenwirkungen ist essenziell.

Besonderheiten in der Therapieplanung

Fertilitätserhaltende Massnahmen und ovarielle Protektion

Die Therapie des Mammakarzinoms bei der jungen Frau beinhaltet neben operativem Vorgehen und Radiotherapie sehr häufig eine Chemotherapie. Diese kann in unterschiedlichem Ausmass in Abhängigkeit von Alter und Chemotherapeutikum zu einer Einschränkung oder einem Verlust der Ovarialfunktion und damit auch der Fertilität führen. Da viele der Frauen um das 35. Lebensjahr die Familienplanung zum Zeitpunkt ihrer Diagnose noch nicht eingeleitet oder abgeschlossen haben, ist die zeitnahe Vorstellung und Anbindung an ein reproduktionsmedizinisches Zentrum wichtig. Beratung und Planung von folgenden fertilitätserhaltenden Massnahmen vor Beginn einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie können hier erfolgen: Hormonelle Stimulation zur Gewinnung von Oozyten zur Kryokonservierung von fer-

tilisierten/unfertilisierten Oozyten oder die Entnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung.
Aufgrund aktueller Studienergebnisse kann durch die Behandlung mit GnRH-Analoga während der Chemotherapie von einer protektiven Wirkung für die Ovarien ausgegangen werden. In einer Studie wurden 218 hormonrezeptornegative Patientinnen mit Goserelin 3,6 mg subkutan 1 Woche vor Chemotherapiebeginn bis 2 Wochen vor Therapieende in vierwöchentlichem Abstand behandelt. Die Rate an Ovarialinsuffizienz lag mit Ovarprotektion deutlich niedriger (bei 8% vs. 22%) als ohne diese Protektion (2). Ebenfalls zeigte sich eine höhere Schwangerschaftsrate mit 21% versus 11% und eine signifikant höhere Rate im Gesamtüberleben. Diese Daten suggerieren einen positiven Einfluss auf den Fertilitätserhalt sowie eine Reduzierung der vorzeitigen Menopause nach Chemotherapie. Ein negativer Einfluss auf die Prognose ist nicht zu erwarten; im Gegenteil, die Resultate scheinen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu suggerieren.

Genetische Beratung

Gemäss dem Deutschen Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs (Version 2013) hat eine Frau, welche vor dem 36. Lebensjahr an Mammakarzinom erkrankt, eine Mutationswahrscheinlichkeit in einem BRCA-Gen von 30% (3). Je nach weiteren familiären Mamma- oder Ovarialkarzinomfällen kann dieses Risiko dann noch deutlich ansteigen. Eine jung erkrankte Frau hat also eine nicht unerhebliche Wahrscheinlichkeit für einen genetischen Hintergrund und das Vorliegen eines hereditären Mammakarzinoms. Hinsichtlich des möglichen Einflusses auf operative sowie medikamentöse Therapieentscheide sollte die genetische Beratung und Testung angeboten werden.

Therapie

Junge Mammakarzinompatientinnen zeigen signifikant gehäuft eine ungünstige Tumorbiologie und entsprechend eine schlechte Prognose, sodass meist eine Chemotherapie indiziert ist. Bei tripelnegativen Karzinomen mit BRCA-Mutation stehen zusätzliche Therapieoptionen zur Verfügung. In-vitro- wie auch retrospektive Studien suggerierten ein eindeutig erhöhtes Ansprechen der BRCA-assoziierten Tumoren gegenüber Platinderivaten (4), und prospektive Analysen wie die GeparSixto- und die TNT-Studie konnten das beim tripelnegativen BRCA1/2-mutierten Mammakarzinom belegen (5). Zudem weisen PARP-Inhibitoren einen noch selektiveren Zielansatz für BRCA1/2-mutierte Karzinome auf. Beim Ovarialkarzinom wurde in einigen Ländern bereits eine Marktzulassung dieser Medikamente erreicht; die Wirksamkeit und die Sicherheit beim Mammakarzinom wird derzeit im Rahmen der OlympiA-Studie untersucht.

Empfehlung für asymptomatische Patientinnen
(mod. nach ASCO-Empfehlungen 2012, NCCN 2.2011 und S3 Leitlinie 2012)

		Nachsorge/Follow-Up*		Screening
Jahre nach Primärtherapie		1 2 3	4 5	> 6
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung		inv.: alle 3 Mon.	inv.: alle 6 Mon.	inv.: alle 12 Mon.
		CIS / DCIS: alle 6-12 Monate		CIS / DCIS: alle 12 Monate
Selbstuntersuchung		monatlich		
Bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchungen		indiziert nur bei Symptomatik +/- Befunden +/- Verdacht auf Rezidiv/Metastasen		
Mammographie und Sonographie	inv.: BET**	ipsilat.: alle 12 Mon. kontralat.: alle 12 Mon.	beidseits: alle 12 Monate	
	inv.: Mastektomie	kontralateral alle 12 Monate		
	CIS / DCIS	alle 12 Monate		

* Fortlaufende "Nachsorgeuntersuchungen" bei noch laufender adjuvanter Therapie
** 1. Mammographie nach BET 6-12 Monate nach kompletter Radiatio

Abbildung 1: Das Nachsorgeprogramm bei jungen Frauen mit Mammakarzinom («AGO Mamma»)

Operative und radiotherapeutische Verfahren zeigen grundsätzlich keine Unterschiede zum restlichen Kollektiv der Mammakarzinompatientinnen.
Aus den 2014 und 2015 publizierten Daten der SOFT- und der TEXT-Studie (6) lässt sich für die adjuvante endokrine Therapie in der prämenopausalen Hochrisikosituation durch den Einsatz der ovariellen Suppression in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor eine Senkung des Rezidivrisikos ableiten. Für Frauen < 35 Jahre, welche nach der Chemotherapie wieder einen prämenopausalen Status erreichen, sollte die ovarielle Suppression diskutiert werden. Als hohes Risiko werden gemäss der St.-Gallen-Konsensus-Konferenz 2015 bei jungen Frauen zudem ein multipler Lymphknotenbefall (> 4) und G3-Tumoren angesehen. Die ovarielle Suppression kann für 2 bis 3 Jahre (maximal 5 Jahre) empfohlen werden. In jedem Fall muss eine sorgfältige Aufklärung über erhöhte Risiken und Nebenwirkungen wie Libidoverlust, Gelenkschmerzen, Osteoporose, Stimmungsschwankungen, Depression und kognitive Beeinträchtigung erfolgen.

Nachsorge

Die Nachsorge unterscheidet sich prinzipiell nicht von den gültigen Nachsorgeempfehlungen (siehe AGO-Empfehlung: *Abbildung 1*). Da jedoch bei jungen Frauen ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht, sollten die initialen Untersuchungsintervalle streng eingehalten werden.
Die Nachsorge beinhaltet neben dem Erkennen eines Rezidivs, einer Metastasierung oder eines Zweitmalignoms auch eine Begleitung der Patientin hinsichtlich Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Kontrolle therapiebedingter Nebenwirkungen und die Beratung in psychosozialen Aspekten. Aufgrund des jun-

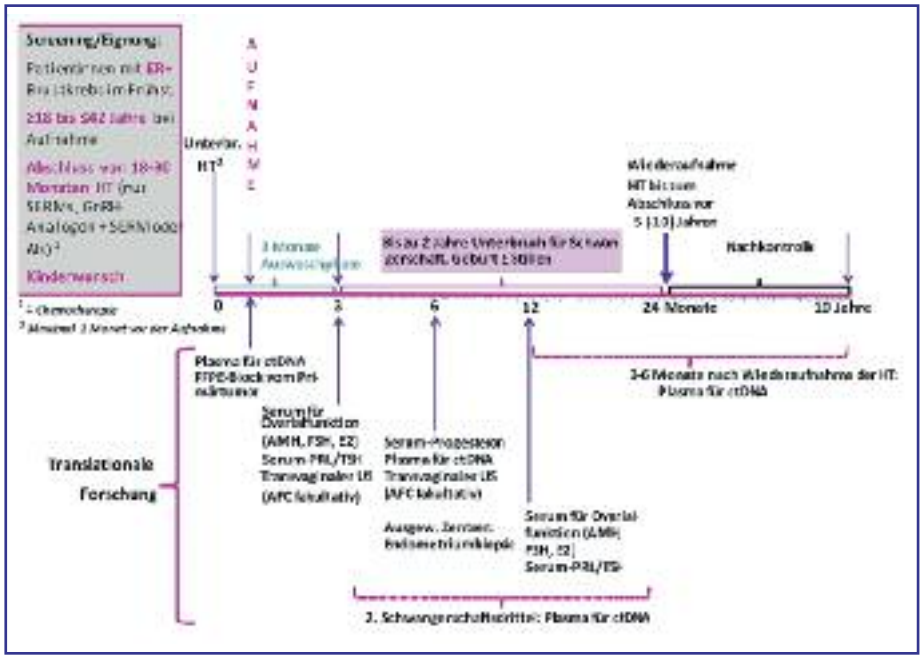

Abbildung 2: Design der Studie «IBCSG 48-14 BIG 08_13-positive-trial»

gen Alters nehmen folgende Themen eine besondere Bedeutung ein:

- ***Kontrazeption***
  Es besteht eine absolute Kontraindikation für alle hormonellen Kontrazeptionsmethoden (Ovulationshemmer, Mirena®, Implanon®, Nuvaring® etc.). Alternativ müssen Barrieremethoden, Kupfer-IUD, Vasektomie oder Tubensterilisation besprochen werden.
- ***Nebenwirkungen***
  Durch Ovarialinsuffizienz nach Chemotherapie und/oder endokrine Therapie mit/ohne ovarielle Suppression stehen *postmenopausale Beschwerden* häufig im Vordergrund. Für Hitzewallungen stehen Phytotherapeutika (Cimifuga-Präparate), Akupunktur und gegebenenfalls bei schweren Verläufen niedrig dosierte Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Rezeptorinhibitoren (SSRI) zur Verfügung. Motivation und Anleitung zur körperlichen Aktivität und Verbesserung von Lifestyle-Faktoren sollten ebenfalls in die Beratung mit einfliessen.
  Fatigue, kognitive Einschränkungen (wie Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen) und *Depressionen* können Symptome nach Chemotherapie darstellen, welche teilweise nur schlecht voneinander abgrenzbar sind und auch als Mischbild auftreten können. Insbesondere junge aktive Frauen stellt das vor grosse Probleme im Familien- und Berufsalltag. Psychoonkologische Betreuung, ausgleichende körperliche Aktivität und Ernährungsberatung sollten zur Verbesserung und Steigerung der Lebensqualität beitragen.
  Das erhöhte *Osteoporoserisiko* muss im Rahmen der frühzeitigen Menopause berücksichtigt werden. Kontrollen durch Osteodensitometrien, Ernährungsberatung (Berechnung Kalziumbedarf) und die Substitution von Vitamin D respektive die Therapie einer manifesten Osteopenie/Osteoporose sind Bestandteile der Nachsorge.
- ***Frühzeitige Menopause***
- ***Sexualität***
  Insbesondere bei jungen Frauen können die Diagnose und die Therapie des Mammakarzinoms in vielfältiger Weise zu sexuellen Funktionsstörungen führen. Störungen des Körperbildes entstehen durch operative Eingriffe (Mastektomie, Narben, Asymmetrien) oder Veränderungen im Rahmen der Chemotherapie (Alopezie, Gewichtszunahme). Der Hormonausfall kann Libidoverlust und Atrophie der Vaginalschleimhaut bedingen. Psychosoziale Aspekte und Ängste kann die Partnerbeziehung und damit die Sexualität beeinflussen.
  Die Thematisierung der Problematik im Rahmen der Nachsorge sollte daher erfolgen, gegebenenfalls unter Einbezug des Partners; die Mitbetreuung durch Psychologen oder Sexualtherapeuten kann hilfreich sein. Die Therapie der Vaginalatrophie kann die lokale Anwendung von vaginalen hormonfreien Befeuchtungsgels (Hydrosanta®, Gynofit®) oder Gleitmitteln sein. Eine ein- bis zweimalige wöchentliche lokale Östrogenisierung mit Promestrien (Colpotrophine®) kann bei persistierenden Beschwerden eingesetzt werden.
- ***Psychoonkologische Belastung***
- ***Wunsch nach Schwangerschaft.***

Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Voraussetzung dafür ist eine erhaltene Fertilität nach Chemotherapie respektive die erfolgten fertilitätssichernden Massnahmen vor einer Chemotherapie.
Die Schwangerschaft nach einer abgeschlossenen Therapie bei Mammakarzinom sollte als Risikoschwangerschaft angesehen werden. Die Betreuung sollte an einem Perinatalzentrum erfolgen; erhöhtes Risiko für Aborte, Totgeburten, vermindertes Geburtsgewicht sowie Frühgeburtlichkeit werden beschrieben (7).
Grundsätzlich muss festgehalten werden, dass keine eindeutige Datenlage zur Sicherheit bezüglich einer Schwangerschaft nach einer Mammakarzinomerkrankung besteht. Die Entscheidung muss aktuell indivi-

duell, angepasst an Alter und Dauer der endokrinen Therapie, Prognose und nach ausführlicher Beratung getroffen werden. In den ersten zwei Jahren nach der Mammakarzinomerkrankung ist das Rezidivrisiko am höchsten, sodass ein Abwarten dieses Zeitraums mit der Patientin diskutiert werden sollte. Schwierig kann die Entscheidung immer dann werden, wenn ein vorangeschrittenes Alter weniger zeitlichen Spielraum zulässt.

In Kenntnis der Hormonabhängigkeit der Erkrankung haben die hohen Östrogenwerte während einer Schwangerschaft zu Besorgnis geführt. Diverse Studien- und Metaanalysen beschäftigten sich mit dieser Fragestellung und kamen zusammengefasst zu dem Resultat, dass eine Schwangerschaft die Prognose nicht verschlechtert respektive sogar einen Überlebensvorteil zeigt, teilweise mit und ohne signifikante Ergebnisse (8, 9, 10). Limitiert sind diese Daten durch teilweise kleine Kohorten, methodische Mängel und den möglichen Einfluss des «healthy mother effect» – ein Selektionsbias, bei dem eventuell nur die gesünderen Frauen nach Therapie eine Schwangerschaft austragen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Schwangerschaft scheint aufgrund der vorliegenden Datenlage keinen negativen Einfluss zu nehmen, und somit ergeben sich derzeit keine Hinweise, einer Frau von einer Schwangerschaft bei bestehendem Kinderwunsch abzuraten. Ein Unterbruch der endokrinen Therapie kann bei Kinderwunsch nach ausführlicher Beratung durchgeführt werden; die empfohlene Therapiedauer von 5 Jahren sollte nach der Schwangerschaft komplettiert werden.

Aktuelle Studie der IBCSG

Aktuell beschäftigt sich eine prospektive Multizenterstudie der IBSCG (IBCSG 48-14 BIG 08_13 positive Trial) mit dem Thema «onkologische Sicherheit und Schwangerschaftsoutcome nach hormonrezeptorpositiver Mammakarzinomerkrankung und Unterbruch der endokrinen Therapie». Frauen, die Interesse haben, unter kontrollierten und an hohe Sicherheitsstandards gebundene Bedingungen eine Schwangerschaft zu planen, können zur weiteren Beratung und gegebenenfalls zum Studieneinschluss ans Universitätsspital Zürich zugewiesen werden. Das Studiendesign ist in *Abbildung 2* dargestellt.

Zusammenfassung

Durch Verbesserung der systemischen und zielgerichteten Therapien lässt sich insbesondere auch bei den jungen Frauen eine Verbesserung der Prognose und eine Reduzierung der Mortalität erreichen.

Aufgrund der altersspezifischen Probleme und Ansprüche müssen Aspekte der Psychoonkologie, fertilitätserhaltende Massnahmen und eine engmaschige und umfassende Nachsorge im Behandlungskonzept berücksichtigt und im interdisziplinären Setting eines Brustzentrums mit Psychoonkologen, Breast Cancer Nurses und Sozialdiensten umgesetzt werden. ■

Dr. med. Julia Schnabel
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: julia.schnabel@usz.ch

Dr. med. Heike Heuer
und
Prof. Dr. med. Daniel Fink

Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8061 Zürich

Quellen:

1. *Robert-Koch-Institut 2015.*
2. *Moore HC, Unger JM et al.: Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. NEJM 2015; 372: 923–932.*
3. *Dt. Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs: Mutationsnachweisraten basierend auf 12 662 Familien, die 1997–2013 untersucht wurden. AGO Version 2013.*
4. *Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al.: Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2010; 28: 375–379.*
5. *von Minckwitz G et al.: Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15(7): 747–756.*
6. *Francis PA et al.: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. NEJM 2015; 29; 372(5): 436–446.*
7. *Velentgas P et al.: Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. Cancer 1999; 85(11): 2424–2432.*
8. *Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A et al.: Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 1671–1675.*
9. *Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al.: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer 2010; 47: 74–83.*
10. *Valachis A, Tsali L, Pesce LL et al.: Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. Obstet Gynecol Surv 2011; 65: 786–793.*
11. *Desantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A.: Breast cancer statistics, 2013. CA CancerJ Clin 2014; 64 (1): 52–62.*
12. *Liedtke C: The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015; 152(3): 667–673.*