

Mammakarzinom im fortgeschrittenen Alter

Altersspezifische Aspekte für Therapie und Nachsorge

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung nimmt Brustkrebs bei über 70-jährigen Frauen kontinuierlich zu. Dabei besteht wenig Evidenz in der Behandlung, da alte Frauen in klinischen Studien deutlich unterrepräsentiert sind. In der Therapie sind physiologische Besonderheiten im Alter sowie die Lebenserwartung abhängig von der Komorbidität zu berücksichtigen und damit ein Gleichgewicht zwischen grenzwertiger Toxizität und Untertherapie anzustreben.

CHRISTOPH TAUSCH

Die Lebenserwartung von Frauen in den hoch entwickelten Nationen liegt heute jenseits der 80 Jahre und steigt jährlich um drei Monate. Somit steigt auch der Anteil der Frauen über 70 Jahre weiter an. Waren es im Jahr 2000 noch 14,8% der Gesamtbevölkerung, so werden 2025 bereits 20,8% der Frauen über 70 Jahre alt sein. Eine 70-jährige Frau hat heute – bei fehlender Komorbidität – eine Lebenserwartung von weiteren 15½ Jahren.

Problematik Inzidenz, Screeningprogramme, Studienprotokolle

Angesichts der Tatsache, dass das Mammakarzinom als «Alterskrebs» einen hohen Anteil bei den Frauen über 70 Jahren aufweist, hat sich die Senologie zunehmend mit dieser wachsenden Patientinnengruppe auseinanderzusetzen. Nach den Angaben des US-amerikanischen National Cancer Institute werden über 40% aller neu diagnostizierten Mammakarzinome bei Frauen über 65 Jahren gefunden (vgl. *Abbildung*). Die Screeningprogramme enden jeweils bei 70 Jahren, obwohl die Sensitivität der Mammografie mit dem Alter steigt. Andererseits bleibt offen, welchen Krankheitswert ein entdecktes duktales Carcinoma in situ mit zunehmendem Alter hat.

Untertherapie aus Altersgründen: Ursachen und Folgen

Relativ wenig Evidenz besteht zur Behandlung von älteren Patientinnen mit Mammakarzinom. Viele Therapiestudien schliessen Patientinnen nur bis zu einem bestimmten Alter ein. Nur wenige Protokolle lassen auch ein Alter von über 70 Jahren zu, und selbst darin sind höhere Altersklassen nur schwach repräsentiert. Dafür gibt es mehrere Gründe: Hohe Komorbidität kann zu Ausschlusskriterien führen. Komorbidität kann auch die Lebenserwartung in höherem Ausmass einschränken, wodurch der erwartete Benefit einer

adjuvanten medikamentösen Therapie beeinträchtigt wird. Häufig spielt das «Bauchgefühl» vonseiten des Behandlers eine Rolle, weil man der Patientin in ihrem fortgeschrittenen Alter die eine oder andere Therapie ersparen will. Zudem sind häufig auch die Patientinnen selbst oder ihre Angehörigen skeptisch gegenüber einer «neuen» Therapie innerhalb einer Studie. Sie fühlen sich häufig als «Versuchskaninchen», auch wenn diese Bedenken nicht selten unabhängig vom Patientinnenalter bestehen.

Somit wird bei fehlenden Richtlinien die Behandlung von Patientinnen im Alter über 70 Jahre oftmals zögerlich durchgeführt. In der Folge kommt es bei älteren Patientinnen zu einer verhältnismässig hohen Anzahl von Rezidiven. Alter ist ein unabhängiger Faktor für die Wahrscheinlichkeit einer Untertherapie bei Mammakarzinom.

Wichtig ist, die Komorbidität richtig einzuschätzen. In der Geriatrie hat sich das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) bewährt. Dabei werden die einzelnen Zusatzerkrankungen und der Allgemeinzustand in Abhängigkeit von den möglichen Alltagsverrichtungen, des Ernährungszustands und der Polymedikation berücksichtigt. CGA wird in der Onkologie nicht breit angewandt. In einer Metaanalyse konnte für die Verwendung von CGA allerdings auch kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Günstigere Tumorbiologie bei älteren Patientinnen

Brustkrebs bei Patientinnen über 70 Jahre wird aufgrund des fehlenden Screenings zwar meist in fortgeschrittenen Stadien entdeckt, insgesamt kann man jedoch meist von einer günstigeren Biologie ausgehen. Dieser klinische Eindruck wird in Studien belegt. Die Tumoren sind häufiger besser differenziert und hormonrezeptorpositiv. Es kommt seltener zur HER2-Überexpression oder zu einem inflammatorischen

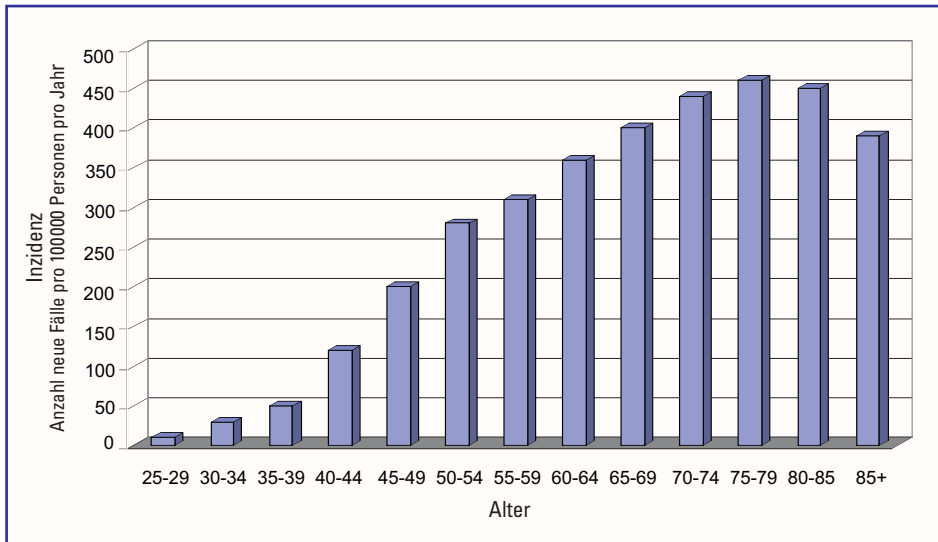


Abbildung: Die Brustkrebs-Erstdiagnose nimmt bis zum 80. Lebensjahr kontinuierlich zu.

Karzinom. Die Proliferationsmarker wie p53 und S-Phase-Fraktion sind weniger hoch. Das muzinöse Karzinom ist im Alter über 70 Jahre dreimal so häufig wie bei jüngeren Frauen.

Allerdings ist auch ein kleiner Teil von Tumoren bei Patientinnen über 70 Jahren aggressiv und nicht hormonsensitiv.

Damit können diese Tumoren eine therapeutische Herausforderung darstellen, wenn es darum geht, abzuwägen, ob eine zytotoxische Therapie zur Anwendung kommen soll oder nicht.

Chirurgie

Prinzipiell ist die operative Therapie des Tumors an der Brust in jedem Alter möglich. Sowohl die brusterhaltende Operation als auch eine Mastektomie sind bei der heute möglichen Narkoseführung unabhängig vom Alter durchführbar. Eine Kontraindikation zur Narkose hängt wesentlich mehr vom Ausmass der Komorbidität ab als vom numerischen Alter. Als weiterer Ausweg können mehr oder weniger alle Brustoperationen auch in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Seit den Neunzigerjahren wurde immer wieder versucht, bei hormonsensitiven Tumoren im hohen Alter die operative Entfernung des Tumors durch eine antihormonelle Therapie zu ersetzen. In einer aktuellen Publikation der Cochrane-Datenbank konnte in einer Analyse von insgesamt sieben randomisierten Studien eine signifikante Verkürzung der progressionsfreien Überlebenszeit der

nur mit Tamoxifen behandelten Patientinnen gegenüber den operativ (mit oder ohne adjuvante Hormontherapie) behandelten Patientinnen festgestellt werden.

Das axilläre Staging hat seit der Einführung der Biopsie der Sentinellymphknoten an Bedeutung signifikant verloren, weil gut die Hälfte der Patientinnen einen tumorfreien Sentinellymphknoten aufweist. Zeigt sich im Sentinellymphknoten ein Tumorbefall, ist prinzipiell die Axilladissektion gefordert. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Operations-tauglichkeit scheint es jedoch vertretbar, sich mit der alleinigen operativen Entfernung klinisch befallener Lymphknoten zu begnügen.

Strahlentherapie

Die brusterhaltende Therapie sollte mit einer adjuvanten Strahlentherapie kombiniert werden. Damit kann die Lokalrezidivrate pro Jahr auf 1 bis 1,5% gehalten werden. In den vergangenen Jahren wurden mehrfach randomisierte Studien durchgeführt, um den Wert der Strahlentherapie bei älteren Patientinnen mit prognostisch günstigen Faktoren unter adjuvanter antihormoneller Therapie zu evaluieren. In allen diesen Studien schnitt, auch bei vergleichsweise geringen Lokalrezidivraten im nicht bestrahlten Therapiearm, die Bestrahlungsgruppe im Hinblick auf das Lokalrezidiv signifikant besser ab. Somit ist die Bestrahlung unabhängig vom Alter und an-

deren Faktoren integraler Bestandteil des brusterhaltenden Vorgehens. Derzeit laufen Therapieprotokolle, die die akzelerierte Bestrahlung oder die alleinige intraoperative Bestrahlung bei prognostisch günstigen Faktoren und höherem Alter untersuchen.

Hormontherapie

Tamoxifen (Novaldex[®], Tamec[®] 20, Tamoxifen Farnos) führt in der Datenübersicht der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) auch nach 15 Jahren Nachbeobachtungszeit zu einem Überlebensvorteil gegenüber einer unbehandelten Gruppe für alle Altersgruppen mit hormonsensitiven Tumoren. Schwere toxische Nebenwirkungen sind selten, und die Mortalität, bedingt durch Endometriumkarzinom oder Thromboembolien, liegt weit unter 1%.

Verglichen mit alleiniger Tamoxifengabe, verlängern Aromatasehemmer (Anastrozol/Arimidex[®], Letrozol/Femara[®], Exemestan/Aromasin[®]) die mittlere erkrankungsfreie Überlebenszeit, wenn von Beginn an (Upfront), in Sequenz nach Tamoxifen oder in der umgekehrten Sequenz, über fünf Jahre behandelt wird. Zudem bewirken die Aromatasehemmer nach einer fünfjährigen Tamoxifentherapie, vor allem bei nodal positiven Tumoren, eine Verlängerung der rezidivfreien Überlebensdauer. Auch dieser Effekt schlägt in allen Altersstufen durch.

Im Nebenwirkungsprofil zeigen sich bei Aromatasehemmern weniger Hitzewallungen, thromboembolische Komplikationen, ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, weniger Gewichtszunahme und vaginale Blutungen. Aromatasehemmer sind jedoch mit mehr Gelenkbeschwerden und Knochendichteverlust in Verbindung zu bringen.

Entscheidungsfindung

Bei der Entscheidungsfindung für die Art der antihormonellen Therapie ist bei Frauen über 70 Jahren vor allem die Komorbidität ausschlaggebend. Insgesamt ist bei allen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor auch mit über 70 Jahren eine antihormonelle Therapie zu empfehlen. Berücksichtigt werden kann die Berechnung von Extermann. Diese gibt an, wie hoch das Rezidivrisiko sein muss, um bei einem nodal negativen Tu-

mor von 1 cm oder kleiner einen Überlebensvorteil von 1% auf zehn Jahre zu erzielen (siehe *Tabelle*).

Bei älteren Frauen mit hormonrezeptorpositivem Tumor kann bei grossen Primärtumoren eine neoadjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer in Betracht gezogen werden. Mit dem Aromatasehemmer Letrozol konnte im Vergleich zu Tamoxifen eine deutliche Verbesserung des Ansprechens erzielt werden. Allerdings sind die Raten von kompletter pathologischer Remission (2–3%) um vieles geringer als bei einer präoperativen Chemotherapie.

Chemotherapie

Wie schon eingangs erwähnt, gibt es auch unter den Frauen über 70 Jahre einen kleinen Anteil von Mammakarzinomen, die keine Hormonrezeptoren aufweisen. Zudem kommt noch ein kleiner Anteil von Frauen hinzu, bei denen mehr als drei Lymphknoten befallen sind, deren Tumoren HER2-positiv sind oder eine hohe Proliferation aufweisen. Somit besteht bei einem Anteil von etwa 15 bis 25% der Patientinnen über 70 Jahre prinzipiell die Indikation für eine Chemotherapie.

Dennoch gibt es – insbesondere für Frauen über 70 Jahre – sehr wenig Evidenz für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. In der Datenübersicht der EBCTCG zeigt sich, dass der Nutzen mit zunehmendem Alter kleiner wird, zu beachten ist aber, dass der Anteil der chemotherapierten Patientinnen über 70

Tabelle:

Rezidivrisiko nach 10 Jahren (*5 Jahren)

Alter	65 Jahre	75 Jahre	80 Jahre	85 Jahre
gesund	10%	11%	18%	20%*
durchschnittliche Komorbidität	10%	11%	18%	22%*
hohe Komorbidität	13%	15%*	22%*	35%*

Die Tabelle gibt an, wie hoch das Rezidivrisiko sein muss, um bei einem nodal negativen Tumor von 1 cm oder kleiner einen Überlebensvorteil von 1 Prozent auf zehn Jahre zu erzielen.

Jahre sehr klein (4,3%) ist und der Anteil anthrazyklinbehandelter Patientinnen nur 1,4% beträgt. Eine signifikante Verbesserung der Überlebensdauer wird bei Frauen über 70 Jahre nur bei rezeptornegativen Patientinnen mit befallenen Lymphknoten erreicht.

Entscheidungsfindung

In höherem Alter und in Abhängigkeit der gegebenen Komorbidität sind gerade bei der Verabreichung zytotoxischer Chemotherapien weitere Faktoren zu beachten. Dazu gehören beispielsweise eine *veränderte Pharmakokinetik* durch einerseits verminderte Resorption und andererseits reduzierte Ausscheidung, aber auch *Arzneimittelinteraktionen* und – bei oral verfügbaren Zytostatika und supportiven Medikamenten – die *Compliance*.

Anthrazykline sind wegen der möglichen Kardiotoxizität in höherem Alter mit der entsprechenden Vorsicht einzusetzen. Diese können möglicherweise durch pegyliertes oder nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin ersetzt werden. Geänderte Schemata, namentlich eine wöchentliche Verabreichung von niedrig dosierten Anthrazyklinen oder auch Taxanen, sind von der Verträglichkeit her besser auch für ältere Patientinnen einsetzbar. Capecitabin (Xeloda®) wird in mehreren laufenden Studien für Patientinnen über 65 Jahre derzeit geprüft.

Auch der Einsatz von Trastuzumab (Herceptin®) für HER2-positive Patientinnen ist für ältere Patientinnen möglich, wenn gleich dazu nur limitierte Daten vorliegen. Die adjuvante Wirksamkeit von Trastuzumab konnte bisher nur in Kombination mit Chemotherapie nachgewiesen werden, was gerade die Anwendung

bei älteren Patientinnen durch die mögliche Kardiotoxizität erschwert. Der Einsatz von Bevacizumab (Avastin®) ist bei Patientinnen in höherem Alter mit metastasiertem Mammakarzinom durch das Auftreten thromboembolischer Komplikationen begrenzt.

Zukunftsaspekte

Um die Wirksamkeit von Therapien bei älteren Patientinnen in Zukunft besser abzuschätzen, sind

- genauere Instrumente für die Evaluation der Komorbidität
- die Ergebnisse von laufenden Studien und
- neu konzipierte Studien notwendig, die auch genügend Patientinnen in dieser Altersgruppe einschliessen.

Dazu bedarf es auch eines Umdenkens, vor allem der behandelnden Ärzte, unter Berücksichtigung aller Umstände auch diese Patientinnen an klinischen Studien teilnehmen zu lassen. Nur somit kann es in Zukunft möglich werden, die steigende Anzahl der älteren Patientinnen mit Mammakarzinom evidenzbasiert zu behandeln. ■



Dr. med. Christoph Tausch
Brust-Zentrum Zürich
Seefeldstrasse 214
8008 Zürich
E-Mail:
c.tausch@brust-zentrum.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert.

Literatur auf Anfrage beim Autor erhältlich.

merksätze

- Mammakarzinompatientinnen über 70 Jahre erhalten häufig keine optimale Therapie.
- Prinzipiell ist die operative Therapie bei einem Mammakarzinom in jedem Alter möglich.
- Die brusterhaltende Therapie sollte mit einer adjuvanten Strahlentherapie kombiniert werden.
- Bei allen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor ist eine antihormonelle Therapie zu empfehlen, auch im Alter über 70 Jahre.