

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HELLRIEGEL K-P

Medikamentöse Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei älteren Frauen

Journal für Menopause 2004; 11 (2) (Ausgabe für Österreich)
29-31

Journal für Menopause 2004; 11 (2) (Ausgabe für Deutschland)
24-26

Journal für Menopause 2004; 11 (2) (Ausgabe für Schweiz), 28-30

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Medikamentöse Therapie des metastasierten Mammakarzinoms bei älteren Frauen

K.-P. Hellriegel

Ältere und hochbetagte Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom weisen eine individuell unterschiedlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit durch Begleiterkrankungen oder Funktionseinschränkungen von Organsystemen auf. Die interindividuelle Heterogenität erschwert die Vergleichbarkeit und bewirkt, daß diese Altersgruppe in klinischen Studien unterrepräsentiert ist und daß evidenzbasierte Leitlinien fehlen. Das geriatrische Assessment liefert unter Berücksichtigung des körperlichen und funktionellen Leistungsvermögens eine im Vergleich zum kalendarischen Alter zuverlässigere und reproduzierbare Nutzen-Risiko-Analyse.

Der hohe Anteil hormonrezeptorpositiver Tumoren in dieser Altersgruppe rechtfertigt heute den Einsatz der nichtsteroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol in der Erstlinientherapie. In Abhängigkeit von der Vorbehandlung stehen für die Zweitlinientherapie eine Reihe von Substanzen zur Verfügung. Bei Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus oder mit einer durch eine Tumorprogression bedingten vitalen Bedrohung kommen eine Mono- oder Polychemotherapie in Betracht, wobei bei Patientinnen mit eingeschränktem funktionellem Status mit einer erhöhten Toxizität zu rechnen ist.

Supportive Maßnahmen, insbesondere die Schmerztherapie und die Behandlung mit Bisphosphonaten, haben bei älteren Patientinnen den gleichen Stellenwert wie bei jüngeren. Für ältere Patientinnen gilt in besonderem Maße das Prinzip der prognoseorientierten risikoadaptierten Therapie.

Schlüsselwörter: metastasiertes Mammakarzinom, ältere Frau, Hormontherapie, Chemotherapie, symptomatische Therapie, geriatrisches Assessment, geriatrische Onkologie

Cytoreductive Treatment of Metastatic Breast Cancer in Elderly Women. Elderly patients suffering from metastatic breast cancer show an individually different limitation in their performance status due to comorbidity or functional deficits of organ systems. The interindividual heterogeneity impedes comparability. This is the reason for the underrepresentation of this group of patients in clinical trials and, thus, for the lack of evidence-based guidelines. For the individual patient as well as for the inclusion of patients in clinical trials, the geriatric assessment considering the physical and functional capacity is a more reliable and reproducible instrument for the benefit-risk-analysis than numerical age.

The high percentage of hormone-receptor-positive tumors in this age group justifies the application of the non-steroidal aromatase-inhibitors anastrozole and letrozole in the first-line therapy. Dependent on the prior therapy, different drugs are available for second-line therapy. For patients with a negative receptor status or with vital threatening due to tumor progression, mono- or polychemotherapy have to be considered even though a higher toxicity has to be taken into account in patients with limited performance status.

In elderly patients with metastatic breast cancer, supportive care, especially the management of pain and the treatment with bisphosphonates, is as important as in younger patients. The principle of prognosis-guided risk-adapted therapy is of particular relevancy for elderly patients with metastatic breast cancer. *J Menopause* 2004 11 (2): 29–31.

Key words: metastatic breast cancer, elderly, endocrine therapy, chemotherapy, symptomatic therapy, geriatric assessment, geriatric oncology

Die Lokalisation der Metastasen, die Zahl der betroffenen Organe, die Tumormasse, die Wachstumsdynamik, der Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie der Allgemeinzustand sind bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ebenso verschieden wie die von den Patientinnen geklagten Beschwerden. Die individuelle Überlebenszeit weist erhebliche Unterschiede auf. Es ist die Tumorbiologie, die im wesentlichen den Krankheitsverlauf und die Lebenserwartung bestimmt.

Eine Fernmetastasierung besteht bei einem Teil der Patientinnen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose; bei der Mehrzahl werden Fernmetastasen im Anschluß an die in kurativer Absicht erfolgte Primärtherapie diagnostiziert. Eine Heilungschance besteht nach heutigem Kenntnisstand bei eingetretener Fernmetastasierung nicht mehr, die Patientinnen bedürfen einer palliativen Therapie. Die ausgewiesenen Ziele der palliativen Therapie sind die Linderung vorhandener oder Verhinderung unmittelbar bevorstehender Beschwerden, die Verbesserung der Lebensqualität, die Lebensverlängerung und die Induktion von Hoffnung.

Bei der Behandlung älterer und hochbetagter Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bedürfen einige Gesichtspunkte besonderer Berücksichtigung. Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der rezeptorpositiven Patientinnen mit eher niedriger Wachstumsfraktion auf etwa 80 %. Das besagt zugleich, daß auch bei älteren und hochbetagten Patientinnen hormonrezeptornegative und/oder HER2-überexprimierende Tumoren mit hoher Wachs-

tumsrate auftreten können. Im Mailänder Krankengut beträgt bei den über 65jährigen beispielsweise der Anteil der estrogenrezeptornegativen Tumoren 18 bis 19 %, der progesteronrezeptornegativen 38 bis 40 % und der HER 2-überexprimierenden 33 % [1]. Der Anteil der nodalpositiven Tumoren mit einem dementsprechend höheren Metastasierungspotential nimmt mit steigendem Alter zu, vor allem aber die Komorbidität. Diese beträgt bei den über 75jährigen im Mailänder Krankengut 72 % im Vergleich zu 45 % bei den 50- bis 75jährigen [1]. Hinzu kommen bei älteren Patientinnen alterstypische Veränderungen wie die physiologische Abnahme von Organfunktionen, die Einschränkung der Reservekapazität, die Einschränkung des funktionalen Status, u. U. eine Polypharmakotherapie und die alterstypische Involutionsdepression.

Geriatrisches Assessment

Der individuell sehr unterschiedliche – physiologische oder pathologische – Alterungsprozeß und die individuelle Multimorbidität erschweren bei älteren Patienten die Vergleichbarkeit und damit die Durchführung klinischer Studien. Dies ist letztlich auch der Grund dafür, daß ältere und vor allem hochbetagte Patienten bisher in klinischen Studien unterrepräsentiert sind, es für diese Altersgruppen keine evidenzbasierten Leitlinien gibt. Das geriatrische Assessment, das heißt eine standardisierte Beurteilung des körperlichen und funktionellen Leistungsvermögens, stellt bei älteren und hochbetagten Patienten valide, zuverlässige

Aus der Klinik für Innere Medizin–Hämatologie und Onkologie, Vivantes-Klinikum Am Urban, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hellriegel, Klinik für Innere Medizin–Hämatologie und Onkologie, Vivantes-Klinikum Am Urban, Dieffenbachstraße 1, D-10967 Berlin; E-Mail: klaus-peter.hellriegel@vivantes.de

sige und reproduzierbare Informationen zu alltagsrelevanten Funktionen wie kognitiver Leistungsfähigkeit, emotionalem Status, Depression, Mobilität, Begleiterkrankungen, Ernährung und sozialem Netz zur Verfügung. Das von der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Geriatrische Onkologie der DGHO/DGG erarbeitete, innerhalb von 10 bis 20 Minuten durchführbare geriatrische Assessment [2, 3] ermöglicht mittels Risikostratifizierung die Verbesserung der Versorgung durch individualisierte Therapiemaßnahmen. Durch die Vergleichbarkeit heterogen erscheinender Patientengruppen werden die Voraussetzungen für systematische wissenschaftliche Untersuchungen und insbesondere für die – längst überfälligen – Therapiestudien geschaffen. Für Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand, ohne Einschränkungen der körperlichen und geistigen Funktionen, ist eine Behandlung nach den bei jüngeren Tumorkranken geltenden Leitlinien prinzipiell möglich (Tab. 1) [4]. Bei diesen Patienten sind vergleichbare Ansprechraten und Toxizitäten wie bei jüngeren zu erwarten. Bei Patienten mit Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens, mit mehreren Begleiterkrankungen oder geriatrischen Syndromen erfolgt die Behandlung nur rein symptomorientiert (Abb. 1). Hierbei ist auch zu berücksichtigen, daß Todesursachen, die keine Beziehung zum Brustkrebs aufweisen, mit der Zahl und Schwere der Begleiterkrankungen zunehmen.

Hormontherapie

Die Therapie der Wahl bei älteren und hochbetagten Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom ist die Hormontherapie. Ausnahmen stellen nur Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus oder mit einer durch die Tumordprogression bedingten vitalen Bedrohung dar. Als Therapiestandard galt bisher die Verabreichung von Tamoxifen.

Der zunehmende Einsatz von Tamoxifen in der adjuvanten Therapie und die Entwicklung der hochwirksamen selektiven Aromatasehemmer der dritten Generation waren Anlaß, den Stellenwert dieser Substanzen im Vergleich zu Tamoxifen in der Erstlinientherapie zu prüfen. Die nichtsteroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol haben sich bei rezeptorpositiven Patientinnen im Vergleich zu Tamoxifen als wirksamer erwiesen: Die krankheitsfreie Zeit ist länger, die Verträglichkeit besser, die Zahl thromboembolischer Ereignisse geringer, ein wesentlicher Überlebensvorteil jedoch nicht erkennbar [6–8]. Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit dem steroidal Aromataseaktivator Exemestan stehen zur Zeit noch aus, Phase-II-Studiendaten lassen vergleichbare Resultate erwarten [9]. In der Zweitlinientherapie hat sich der Estrogenrezeptor-Antagonist Fulvestrant gegenüber Anastrozol als zumindest äquieffektiv erwiesen [10].

Tabelle 1: Geriatrisches Assessment und Risikostratifizierung. Unterteilung der älteren und hochbetagten Patienten entsprechend ihrem funktionellen Status (nach [4]).

- Gruppe 1: Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand, ohne Einschränkungen der körperlichen und geistigen Funktionen
- Gruppe 2: Patienten mit Einschränkungen in den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens oder mit bis zu zwei relevanten Begleiterkrankungen
- Gruppe 3: Gebrechliche Patienten mit Abhängigkeit in den basalen Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Essen, An- und Auskleiden, persönliche Hygiene), mit drei oder mehr relevanten Begleiterkrankungen oder einem oder mehreren geriatrischen Syndromen (z. B. Demenz, Sturzkrankheit, Inkontinenz)

Bei nichtvorbehandelten älteren Patientinnen mit rezeptorpositivem metastasiertem Mammakarzinom wird daher der Einsatz nichtsteroidaler Aromataseinhibitoren der dritten Generation heute empfohlen. Bei unter Tamoxifen-Therapie rezidivierten oder progredienten Patientinnen sind die Aromatasehemmer der dritten Generation prinzipiell indiziert. Bei unter Aromatasehemmern rezidivierten oder progredienten Patientinnen steht der Einsatz von Tamoxifen, Fulvestrant oder Gestagenen zur Wahl. Exemestan zeigt auch nach Verabreichung der nichtsteroidalen Aromataseinhibitoren ein Ansprechen, ebenso wie diese nach Progression unter Exemestan noch wirksam sind.

Chemotherapie

Gibt es gute Gründe, die gegen die Verabreichung oder für eine Ineffektivität der Hormontherapie sprechen, ist eine Chemotherapie zu erwägen. Prinzipiell kommen eine Mono- oder eine Polychemotherapie in Betracht. Die *Polychemotherapie* ist bei Patientinnen mit relevanten tumorbedingten Beschwerden oder einer akuten Lebensbedrohung in Betracht zu ziehen. Bei älteren Patientinnen mit eingeschränktem funktionalem Status ist jedoch mit einer höheren Toxizität, vor allem mit einer ausgeprägteren Myelosuppression, häufigeren Infekten in der neutropenischen Phase und häufigeren Krankenhausaufenthalten zu rechnen. Eine *Monochemotherapie* kommt bei geringen tumorbedingten Beschwerden und bei Fehlen einer akuten Lebensbedrohung in Betracht. Toxizität und Einbuße an Lebensqualität halten sich selbst bei hochbetagten Patientinnen mit eingeschränktem funktionalem Status – vor allem bei wöchentlicher Applikation – in einem vertretbaren Rahmen. Die in den vergangenen 10 Jahren eingeführten neuen Substanzen zeichnen sich nicht nur durch ein günstigeres Toxizitätsprofil, sondern auch durch eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom aus [11]. Substanzen mit im Rahmen von Phase-II-Studien dokumentierter Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Bei älteren Patientinnen durchgeführte Phase-III-Studien liegen bisher nicht vor – mit Ausnahme einer nur als Abstract veröffentlichten Multicenter-Studie, in der die

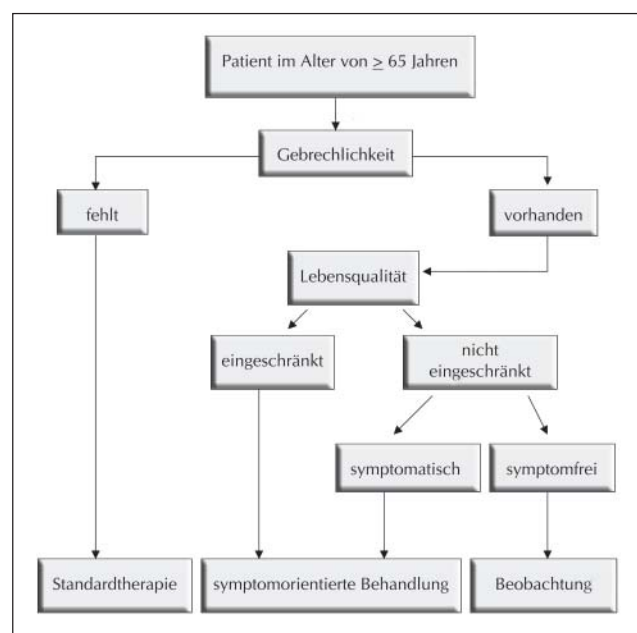


Abbildung 1: Geriatrische Onkologie (Algorithmus mod. nach Monfardini [5])

Überlegenheit von Epirubicin gegenüber Gemcitabin bezüglich der progressionsfreien Zeit (6,1 vs. 3,4 Monate) und der Ansprechrate (40 vs. 16 %) beschrieben wird [12].

Die bei älteren Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom eingeschränkten Behandlungskonzepte sollten sich nach umfassender Information der Betroffenen an den Erwartungen, Möglichkeiten und Beschwerden der Patientinnen orientieren, während des gesamten Krankheitsverlaufes regelmäßig überprüft und der individuellen Krankheitsituation angepaßt werden.

Voraussetzung für die *Immuntherapie* mit Trastuzumab ist der Nachweis einer HER2-Überexpression. Zu berücksichtigen ist, daß im Hinblick auf die potentielle Kardiotoxizität ein kardiales Monitoring unerläßlich ist, da ein Alter über 60 Jahre zu den gesicherten Risikofaktoren zählt.

Symptomatische Therapie

Schmerzen beeinträchtigen bei mehr als der Hälfte der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom das Allgemeinbefinden. Mit einer konsequenten und gezielt eingesetzten Schmerztherapie, ein wesentlicher Bestandteil jedes Therapiekonzeptes, können die Schmerzen in der Regel beherrscht werden.

Eine ossäre Metastasierung, unter Umständen kompliziert durch pathologische Frakturen und/oder hyperkalzämische Krisen, tritt bei älteren und hochbetagten Patientinnen mit Brustkrebs besonders häufig auf. Das Spektrum der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen beinhaltet Operation, Strahlentherapie, Analgesie und systemische Therapie, über deren Einsatz interdisziplinär und in Absprache mit den Betroffenen zu entscheiden ist; Bisphosphonate nehmen hierbei einen besonderen Stellenwert ein.

Tabelle 2: Metastasierte Mammakarzinome. Zytostatika-Monotherapie mit nachgewiesener Wirksamkeit

Anthrazykline	Mitoxantron
wöchentlich	Taxane
liposomale	wöchentlich
Bendamustin	Trofosamid
Capecitabin	Vinorelbin
Gemcitabin	

Literatur:

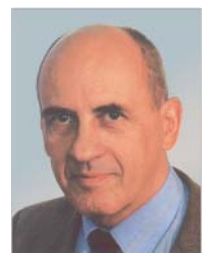
1. Curigliano G, Gennari R, Rotmensz N, Colleoni M, Renne G, Orlando L, De Braud F, Leopardi C, Veronesi P, Goldhirsch A. Breast cancer in elderly women: Features of disease presentation and choice of adjuvant therapies compared with younger postmenopausal patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 762 (#3065).
2. Friedrich C, Kolb G, Wedding U, Pientka L. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe der DGHO/DGG. Comprehensive geriatric assessment in the elderly cancer patient. *Onkologie* 2003; 26: 355–60.
3. Friedrich C, Kolb G, Wedding U, Pientka L. Assessment-gestützte Entscheidungen bei älteren Patienten in der Onkologie. *Eur J Ger* 2003; 5: 174–81.
4. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the elder person: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5: 224–37.
5. Monfardini S. Chemotherapy guidelines for elderly cancer patients are overdue. *Oncology in Practice* 1998; 2: 19–21.
6. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JFR, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex(TM)) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1684–9.
7. Milla Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, Casanovas J, Puig Gali M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 317–22.
8. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R et al. Phase II study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101–9.
9. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, Biganzoli L, Cufer T, Duchateau L, Hamilton A, Lobelle JP, Piccart M. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1391–8.
10. Mauriac L, Pippin JE, Quaresma Albano J, Gertler SZ, Osborne CK, Fulvestrant (Faslodex™) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1228–33.
11. Chia SKL, Speers C, Kang A, Yachkova YD, Malfair Taylor S, Barnett J, Goldmann A, Gelmon K, Olivetto I. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer (MBC) in a population based cohort. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 6 (#22).
12. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, Doval DC, von Minckwitz G, Jungelius U. Randomized phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). *Eur Breast Cancer Conf* 2002; abstract #110.

Univ.-Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hellriegel

Studium der Humanmedizin an den Universitäten Tübingen, Freiburg i.Br. und Wien 1958–1964, Staatsexamen und Promotion an der Universität Tübingen 1964. Tätigkeit als wissenschaftlicher Assistent und Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. R. Gross) vom 1966–1982. Habilitation 1976, Ernennung zum Professor 1981. Chefarzt der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Moabit, Berlin von 1982 bis Oktober 2001, seit November 2001 Direktor der Klinik für Innere Medizin-Hämatologie und Onkologie des Vivantes-Klinikums im Friedrichshain bzw. des Vivantes-Klinikums Am Urban, Berlin.

Vorsitzender der Berliner Krebsgesellschaft e.V. und des Tumorzentrums Berlin-Moabit e.V.

Gründung des Tumor Zentrums Berlin e.V. als Dachorganisation der sieben in Berlin bestehenden regionalen Tumorzentren; seither Mitglied des Vorstands, Vorsitzender in den Jahren 1996–1998 und Mitglied des Vorstandes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)