

Die junge Mammakarzinom-Patientin

Relevantes für die Praxis (Teil 1)

R. Würstlein, A. Farr, D. M. Burgmann, F. van Meegen, A. Heiduschka, K. Hermelink, N. Harbeck

Bösartige Tumoren der Brustdrüse betreffen in nicht geringer Zahl auch jüngere Frauen. Was ist bei der Betreuung dieser Patientinnen besonders zu beachten? Im vorliegenden Teil 1 des Beitrags werden für die Beratung relevante Besonderheiten hinsichtlich Brustkrebsrisiko, Prävention und Frühbehandlung sowie Diagnostik und Therapie vorgestellt, Teil 2 wird in FRAUENARZT 7/2014 erscheinen und befasst sich mit spezifischen Herausforderungen bei der jungen Mammakarzinompatientin und der Nachsorge.

Bei der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms spielt die personalisierte Medizin im Sinne einer an die Tumorbiologie angepassten Subtypisierung und Therapieplanung eine zunehmend wichtige Rolle. Prognostische und prädiktive Marker wie Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Ki67, uPA/PAI-1 und Genexpressionsanalysen haben hier zunehmenden Einfluss auf die Wahl der adjuvanten Therapie, auch die lokaltherapeutischen Konzepte wie Operation und Bestrahlung werden individualisiert.

Das Alter bleibt neben Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, histologischem Typ, Grading, pathologischer Komplettremission (pCR) nach Neoadjuvanz und BMI ein relevanter prognostischer und prädiktiver Faktor. Neben der risikoadaptierten onkologischen Therapieplanung spielt das Alter aber auch eine entscheidende Rolle in der Betreuung und Unterstützung der betroffenen Patientinnen.

Laut aktueller Prognose des Robert Koch-Instituts (1) werden im Jahr 2014 etwa 75.200 Frauen an einem primären Mammakarzinom erkranken, davon jede vierte vor dem 55. Lebens-

jahr, jede zehnte vor dem 45. Lebensjahr. Anders formuliert bedeutet dies, dass eine von 110 Frauen vor dem 35. Lebensjahr in den nächsten zehn Jahren an einem Mammakarzinom erkranken wird, eine von 47 vor dem 45. Lebensjahr und eine von 27 vor dem 65. Lebensjahr, denn auch Brustkrebs ist vor allem eine altersabhängige Erkrankung. Die altersspezifische

Verteilung der Inzidenz zeigt Abbildung 1 anhand von Daten aus dem Tumorregister München (2). Abbildung 2 auf S. 551 zeigt das relative Überleben nach Mammakarzinom altersabhängig (2).

Je jünger die Patientinnen sind, umso wichtiger ist eine optimale Diagnose- und Therapieplanung. Zum einen haben diese Frauen oft altersbedingt eine ungünstigere Prognose mit höherem Rezidivrisiko und auch spezielle Anforderungen, die sich durch ihre Lebenssituation begründen. Zum anderen spielen bei der heute durchschnittlich hohen Lebenserwartung mit der entsprechend langen Nacherkrankungsphase nicht nur die optimale Wirksamkeit der Therapie, sondern auch deren Folgetoxizitäten eine wichtige Rolle bei jungen Frauen. Die in der Regel sehr gut durch die Medien und Netzwerke vorinformierten Patientinnen verlangen eine hohe Expertise seitens der betreuenden Ärzte und des Fachpersonals.

Dabei ist, bezogen auf das Mammakarzinom, der Begriff „junge Patientin“ definiert für eine Primärerkrankung

Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz

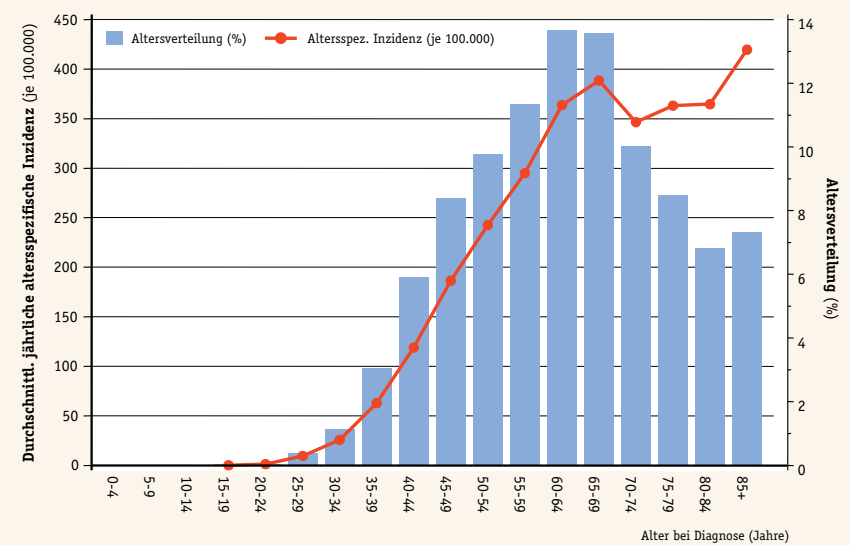


Abb. 1: Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Frauen) – Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz 1998–2011 (n=42.568).

Relatives Überleben nach Altersgruppen

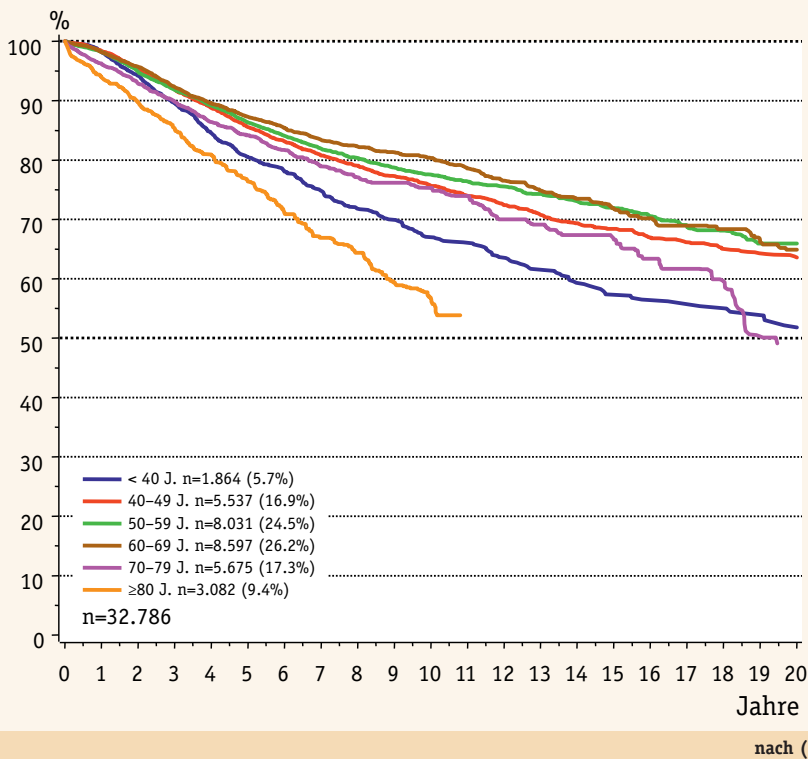


Abb. 2: Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Frauen) – relatives Überleben nach Altersgruppen 1988–2011.

kung vor dem 35. Lebensjahr, im erweiterten Sinne vor dem 40. Lebensjahr. Die weiteren Einteilungen betreffen dann die prä- bzw. postmenopausale Patientin und in höherem Alter die Definition des biologischen Alters in Abgrenzung zur geriatrischen Patientin.

Brustkrebsrisiko, Prävention, Früherkennung

Von den bekannten Brustkrebsrisikofaktoren (www.ago-online.de) spielen bei der Beratung junger Patientinnen insbesondere eine Rolle:

- das genetische Risiko,
- die familiäre Krebsanamnese,
- die persönliche Brustanamnese (in der senologischen Eigenanamnese nicht-proliferative Läsionen oder proliferative Läsionen und/oder Atypien oder Hochrisikoläsionen wie ADH/LIN sowie Z. n. Brustkrebserkrankung DCIS oder invasives Karzinom),
- die Brustdichte für die Diagnostik,

- eine Vorbestrahlung im Thoraxbereich wie z. B. bei der Mantelfeldbestrahlung nach Hodgkin-Lymphom,
- die Anzahl der Menstruationszyklen im Lauf des Lebens (frühe Menarche, späte Menopause, mütterliche Schwangerschaftsfaktoren wie z. B. Präeklampsie, Gestationsdiabetes, geringe körperliche Aktivität in der Schwangerschaft).

Dazu kommen sozial definierte Risikofaktoren wie geringe Geburtenzahl und höheres Alter bei der ersten Geburt.

Modifizierbare Risiken sind:

- kein/kurzes Stillen,
- BMI < 18,5 oder > 25,
- Diabetes mellitus Typ II,
- Nahrungszusammensetzung (z. B. Vitamin-D-Mangel),
- Hormontherapie,
- Alkohol- und Nikotinabusus,
- Schlafmangel,

- verminderte körperliche Aktivität,
- chemische Noxen während der fetalen Entwicklung (z. B. DES, Polyfluoroalkyl).

Diese Faktoren sollten in jeder gynäkologischen Sprechstunde abgeklärt und bei der Planung des individuellen Vorsorgekonzepts berücksichtigt werden.

Ebenso haben die niedergelassenen Kollegen die Chance und die Aufgabe, insbesondere die jungen Frauen bereits vor Auftreten eines Mammakarzinoms hinsichtlich der familiären Anamnese zu prüfen. Bei nachgewiesener BRCA-1-, BRCA-2- oder RAD51-C-Mutation, bei einem Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder verbleibendem Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$ nach vorhandenen Prädiktionsberechnungen oder bei Überlebenden nach kindlichen Tumoren mit therapeutischer Radiatio der Brustwand besteht ein erhöhtes Brustkrebserkrankungsrisiko mit der Indikation zur Testung und Betreuung in einem spezialisierten Zentrum für familiäre Brust- und Eierstockerkrankungen. Hier sollten alle Frauen mit einem mehr als 20%igen Lebensrisiko betreut werden.

Die Empfehlungen der AGO zur genetischen Testung und Hochrisikobetreuung zeigt Abbildung 3 (S. 552). Ergänzend hat das DKFZ 2013 ein Informationsblatt „Brustkrebs: Familiäres Risiko“ herausgegeben, das online erhältlich ist (siehe www.krebsinformationsdienst.de).

Inwieweit ärztliche Beratung, psychologische Beratung, genetische Testung, operative und medikamentöse Maßnahmen zur Prävention und diagnostischen Früherkennung von Mamma- und Ovarialkarzinom im spezialisierten Zentrum dann individuell in Anspruch genommen werden, ist in der Regel ein längerer Entscheidungsprozess jeder Patientin und Familie, der in der gynäkologischen Sprechstunde begleitet werden kann und sollte. Wichtig ist hierbei, dass

Wer sollte auf Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 getestet werden?

Oxford LOE: 2b GR: B AGO: ++

Familien mit (je aus einer Familienseite) *

- mindestens drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51 Lebensjahr (LJ) erkrankt ist
- mindestens einer Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau vor dem 36. LJ
- mindestens ein an Brustkrebs erkrankter Mann und mindestens ein/e weitere/r Erkrankte/r an Brust- oder Eierstockkrebs

*Einschlusskriterien (EK) des deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) basierend auf der genetischen Analyse von >17.000 Familien; bei Vorliegen eines dieser EK liegt die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer Mutation bei ≥10 %

Abb. 3: Empfehlungen der AGO zur genetischen Testung (3)

nach entsprechender Beratung auch die spezialisierte Früherkennung (die hier von den Kassen getragen neben Mammografie und Sonografie auch die MRT-Untersuchung und ggf. minimalinvasive Befundabklärung beinhaltet) aus einer Hand und im gleichen Zentrum erfolgen soll. Derzeit werden hierzu spezielle Diagnostikkriterien der Hochrisikobetroffenen entwickelt, die dann auch in der Routineversorgung implementiert werden können.

Die oben genannte genetische Risikokonstellation gehört neben Hormonen und Lebensstil zu den wichtigsten Risikofaktoren für das Mammakarzinom. Dabei bezieht sich der Punkt „Hormone“ vor allem auf die Hormonersatztherapie der postmenopausalen Patientin.

Laut aktueller Datenlage erhöht die orale Kontrazeption das Mammakarzinomrisiko insgesamt nicht und ist präventiv für weitere gynäkologische Krebserkrankungen (www.ago-online.de).

Lange Zeit unklar blieb der Einfluss der assistierten Reproduktionsmedizin (für die entsprechend dem gesellschaftlichen Wandel zunehmender Bedarf besteht) auf die Mammakarzinominzidenz. Hier wurde im Rahmen

der San Antonio Breast Cancer Conference 2013 in einer Metaanalyse gezeigt, dass moderne IVF-Verfahren keine Erhöhung des Mammakarzinomrisikos zu bedingen scheinen, wohl aber die vor allem über lange Zeiträume eingesetzte hormonelle Stimulation, insbesondere im Rahmen älterer Protokolle (4).

Relevanteste Präventionsfaktoren sind die regelmäßige Bewegung und das Vermeiden von Übergewicht und regelmäßigem Alkoholgenuss unter Berücksichtigung einer ausgewogenen Ernährung. Auch hier fällt den niedergelassenen Kollegen eine wichtige Beratungsaufgabe bei der generellen Krebsprävention zu, z. B. auch im Hinblick auf einen Nikotinabusus. Der Einfluss dieser Lebensstilfaktoren sollte allerdings nicht überschätzt werden. Auch ein gesunder Lebensstil schützt nicht vor einer Erkrankung an Brustkrebs, sondern kann das Erkrankungsrisiko lediglich vermindern. Patientinnen sollte nicht der Eindruck vermittelt werden, sie könnten eine Erkrankung durch einen optimalen Lebensstil verhindern, und wenn sie erkrankten, seien sie selbst schuld daran. Diese Sichtweise ist falsch und für die Patientinnen sehr belastend.

Junge Patientinnen kommen sicher häufiger mit gutartigen Brustbe-

schwerden wie Mastitis (puerperalis oder nonpuerperalis), Mastopathie, Zysten, Fibroadenomen oder Papillomen in die Sprechstunde als mit pathologischer Sekretion, Mikrokalk in der Bildgebung oder DCIS und invasivem Karzinom. Dennoch bleibt es bis zum Beweis des Gegenteils die Aufgabe, in der Vorsorge und Befundabklärung die klassischen Tumorsymptome wie Asymmetrie, Nippel- oder Hautretraktion, Rötung, Peau d'orange, tastbarer Befund in Brust und/oder Lymphknoten, Schmerzen oder sonstige Symptome sicher abzuklären und situationsadaptiert zur mammadiagnostischen oder spezialisierten Kontrolle im Brustzentrum weiterzuverweisen. Dabei müssen alle Maßnahmen der Diagnostik (Anamnese, Inspektion, Tastbefund, Sonografie, Mammografie, ggf. auch MRT und minimalinvasive Befundabklärung) beidseitig und individuell eingesetzt werden. Hierbei spielen gutachterlich immer wieder die Dokumentation der Beschwerden und Befunde in der Praxis sowie die Kommunikation zwischen Patientin, Gynäkologe und Radiologe (z. B. bei kontrollbedürftigem B-III-Befund) eine Rolle. Wir raten zu standardisierten Vorgehensweisen (SOPs) mit dem kooperierenden Radiologen hinsichtlich der Befundweiterleitung und -interpretation an die Patientin.

Die gesetzliche Vorsorge für Frauen ab 30 umfasst einmal im Jahr die frauenärztliche klinische Untersuchung der Brust und Achselhöhlen. Bei dieser Untersuchung soll der Arzt außerdem zur Selbstuntersuchung der Brust (am besten nach der Periode) anleiten und über die oben genannten relevanten Symptome informieren. Die Frauen müssen auch über die limitierte Vorsorgekraft der Selbst- und Vorsorgetastuntersuchung aufgeklärt werden.

Erst für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren gibt es zusätzlich die Möglichkeit des routinemäßig durchgeführten bildgebenden Mammografie-

Screenings, da diese Methode in den Altersgruppen unter 50 bisher trotz vorhandener Evidenz für eine Mortalitätsreduktion aufgrund der insbesondere bei den unter 40-Jährigen geringeren Inzidenz, der anspruchsvolleren Diagnostik und Überdiagnostik in der Differenzialdiagnostik noch nicht eingeführt wurde. Studien zur systematischen Früherkennung bei Frauen vor dem 50. Lebensjahr sowie zur medikamentösen Risikoreduktion bei entsprechender Risikoevaluation laufen.

Alle weiteren diagnostischen Angebote (insbesondere die Durchführung der Mammasonografie) müssen individuell besprochen und gegebenenfalls als IGeL angeboten bzw. in eine spezialisierte Abteilung weiterverwiesen werden. Eine weitere bildgebende Abklärung ist immer zu empfehlen, wenn ein neu aufgetretener Brustbefund über den Zyklus hinaus bestehen bleibt.

Ein besonderer Aspekt betrifft hierbei die zunehmende Zahl von Frauen mit Augmentationsplastiken (in der Regel Silikonimplantaten). Hier ist keine erhöhte Mammakarzinominzidenz oder Prognoseverschlechterung, wohl aber eine verspätete Diagnosestellung zu verzeichnen, wozu eine Aufklärung der operierten Frauen einen Gegenbeitrag leisten kann. Auch nach Implantatchirurgie sind die bildgebenden Verfahren wie Mammasonografie und Mammografie durchführbar und es gelten die gleichen Maßnahmen für die Vorsorge und Befundabklärung, um einer Diagnoseverzögerung vorzubeugen. Vor Durchführung einer kosmetischen Brustoperation sollte ab dem Alter von 35 eine routinemäßige Mammabildgebung angeraten werden.

Brustkrebs bei der jungen Patientin

Nach der ersten EUSOMA-Tagung 2011 wurden zur Thematik der jungen Patientin die ersten Konsensus-Empfehlungen von Cardoso und Har-

beck publiziert (5). Dabei wird der Aspekt „junges Alter“ unter prognostischer wie prädiktiver Bedeutung diskutiert und die Notwendigkeit spezieller Studien zur jungen Patientin betont. Die folgenden Empfehlungen für die klinische Praxis beziehen sich auf diese Publikation und gehen auf Diagnostik, lokale und systemische Therapie sowie spezifische Situationen und psychologische Aspekte ein.

EUSOMA hat dafür den Begriff „jung“ für Brustkrebspatientinnen vor dem 40. Lebensjahr gewählt, um spezifische Aspekte wie Kinderwunsch, Schwangerschaft, Stillzeit und spezielle Lebensfragestellungen dieser Altersgruppe zu diskutieren. Dazu kommen spezifische Faktoren wie Tumorbilologie, Hormonstatus und besonders hohe Ansprüche an das Körperbild. Dabei geht die EUSOMA von einer steigenden Brustkrebsinzidenz der unter 40-jährigen Frauen aus.

Onkologische Besonderheiten der Situation der unter 35-jährigen Mammakarzinompatientin werden von den Empfehlungen der AGO adressiert (s. Abb. 4). Dabei geht diese Arbeit in erster Linie auf das primä-

re Mammakarzinom und Besonderheiten der jungen Patientin ein.

Diagnostik und Therapie bei der jungen Patientin

■ Diagnostik

Neben der Patientinnengruppe der über 80-jährigen haben unter 40-jährige Brustkrebspatientinnen die schlechtesten Überlebensraten (2). Daher sind die frühe Abklärung suspekter Befunde und die Einleitung spezifischer Maßnahmen von hoher Relevanz für die Patientin.

Mehr als 90% der Brustkrebspatientinnen unter 40 stellen sich mit (in der Regel selbst bemerkten) Brustsymptomen vor. Die Abklärung erfolgt entsprechend der S3-Leitlinie (6) altersunabhängig in der spezialisierten Abteilung (Mammadiagnostik, Brustzentrum) und beinhaltet neben der klinischen Untersuchung die beidseitige Bildgebung mit Mammografie und Sonografie, in speziellen Fällen auch MRT und die entsprechend durchgeführte histologische Befundabklärung in der minimalinvasiven Biopsie (sog. Tripledagnostik aus klinischem Befund, Bildgebung und pathologischer Beurteilung).

Brustkrebs bei der jungen Patientin ≤ 35 Jahre		Oxford / AGO LOE / GR
<ul style="list-style-type: none"> Ungünstige Tumorbilologie mit schlechter Prognose 	2a	B
<ul style="list-style-type: none"> Vorteil durch adjuvante Chemotherapie 	1b	A ++
<ul style="list-style-type: none"> Vorteil durch endokrine Therapie 	1b	A ++
<ul style="list-style-type: none"> Antihormonelle Therapie (TAM) wenn möglich über 5–10 Jahre 	1b	B ++
<ul style="list-style-type: none"> Vorteil durch HER2-zielgerichtete Therapie 	2b	B ++
<ul style="list-style-type: none"> Vorteil durch temporäre Amenorrhoe nach adjuvanter Chemotherapie (chemotherapie-induziert oder GnRHa-bedingt) <ul style="list-style-type: none"> GnRHa als ovarielle Protektion 2 Wochen vor CHT 	2b	B +/-*
	1a	A -*
<ul style="list-style-type: none"> Operation wie bei ≥ 35 Jahre (BET) 	2b	B +
<ul style="list-style-type: none"> Stadien II und III Vorteil durch BW-Bestrahlung 	2b	C +
<ul style="list-style-type: none"> Genetische Beratung und Fertilitätsberatung 	2b	B ++

*Studienteilnahme empfohlen

Abb. 4: Onkologische Besonderheiten bei der unter 35-jährigen Mammakarzinompatientin nach den Empfehlungen der AGO (3)

Eine besondere Rolle spielt hier der Ausschluss multifokaler, multizentrischer oder kontralateraler Herdbefunde. Ein MRT als sensitivste Methode bei der jungen Patientin ist nicht routinemäßig, aber zum Ausschluss eines kontralateralen Karzinoms, bei lobulärem Karzinom, bei Verdacht auf ausgedehntes DCIS und vor neoadjuvanter Chemotherapie im Rahmen der interdisziplinären Konferenz zu erwägen. Befunde im MRT müssen prätherapeutisch biopsiert werden bzw. markierbar sein, um die Mastektomieraten aufgrund mangelnder Spezifität nicht zu erhöhen. Entsprechend der S3-Leitlinie erfolgt auch die Aufarbeitung und Befundung der Biopsate. Dies beinhaltet in der Befundung den Tumortyp, das Grading, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, HER2-Status (ggf. mit sich anschließender FISH- oder CISH-Testung) und Proliferationsstatus (z. B. Ki67). Das Staging insbesondere bei den oft lokal fortgeschrittenen Tumoren (nodalpositiver) junger Patientinnen umfasst leitliniengerecht den Ausschluss von Lungen-, Leber- und Knochenmetastasen, wobei hier wegen der höheren Sensitivität zunehmend eine CT-Diagnostik gefordert wird. Altersunabhängig spielt die Tumormarkerbestimmung bei der nicht metastasierten Primärpatientin keine Rolle.

Die Behandlung der jungen Brustkrebspatientin sollte immer in einem Brustzentrum, bei Frauen vor dem 35. Lebensjahr immer in einem auch im Beratungsangebot darauf ausgerichteten Brustzentrum erfolgen, wo die interdisziplinären prä- und postoperativen Tumorkonferenzen sowie das Hinzuziehen spezieller Fachkollegen (MRT, Genetik, ART, Psychoonkologie, bei Bedarf plastisch-rekonstruktive Chirurgie, Sozialdienst, aber auch Metastasenchirurgie beim primär metastasierten Mammakarzinom) vorgesehen sind und der für die Patientinnen und deren Familien erhöhte Beratungsbedarf gedeckt wird. Brustkrebs ist kein Notfall. Es gibt immer die Zeit, weitere Fachkollegen

hinzuzuziehen oder für die Patientin eine Zweitmeinung zu organisieren. Der Zeitraum der Diagnosephase ist erfahrungsgemäß die belastendste Phase für die Patientin und ihr Umfeld und mit dem höchsten Beratungsbedarf verbunden, für den im Brustzentrum neben spezialisierten Ärzten auch Breast Care Nurses und weiteres Fachpersonal zur Verfügung stehen, die auch für die betreuenden Kollegen im Netzwerk kontaktierbar sind und sie kurzfristig bei der Beratung der Patientin unterstützen.

■ Lokale Therapie

DCIS

Die Behandlung richtet sich dem Ausmaß der Erkrankung entsprechend nach den Leitlinien der lokalen Therapie und beinhaltet in der Regel die brusterhaltende Operation mit ausreichendem Resektionsrand und Bestrahlung sowie die bildgebende Nachsorge mit Fokus auf Früherkennung von Lokalrezidiven. Spezielle operative Methoden wie Skin-Sparing-Mastektomie (SSM) mit oder ohne Erhalt des NAK (Nippel-Areola-Komplex) werden von den Brustzentren angeboten. Bei großen Befunden oder im Falle der Mastektomie wird zusätzlich eine SLNB (Wächterlymphknotendiagnostik) durchgeführt. Ohne Zusatzkriterien in der Risikoanamnese besteht beim einseitigen DCIS keine Indikation zur beidseitigen Operation und diese Operation wird auch nicht von den Kassen übernommen.

Invasives Karzinom

Junges Alter zum Diagnosezeitpunkt des invasiven Karzinoms korreliert mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko nach Brusterhalt und Bestrahlung, nach aktuellen Daten jedoch ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Diesen Kompromiss zwischen onkologischer Sicherheit und kosmetischem Outcome bei der Wahl des OP-Verfahrens (ggf. inklusive strahlentherapeutischem Vorgehen) gilt es mit jeder Patientin zu diskutieren und den Wunsch nach einem optima-

len Körperbild zu respektieren. Eine Rolle spielt hier sicher auch der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie, die in vielen Fällen ein brusterhaltendes Resektionsvolumen bei der Tumorektomie ermöglicht. Im Falle von Mastektomie-Indikation (oder Wunsch) stehen heute in unseren Brustzentren ausgezeichnete OP-Verfahren/-Sequenzen und Therapie-modalitäten zur Verfügung, um in oft einzeitigem Vorgehen ein optimales primär rekonstruktives Vorgehen zu ermöglichen. Auch für die Planung dieser lokalen Therapiesequenzen ist die präoperative Besprechung mit den radiologischen, chirurgischen und strahlentherapeutischen Kollegen unverzichtbar.

Eine prophylaktische kontralaterale Mastektomie ist auch beim invasiven einseitigen Karzinom einer genetischen Niedrigrisikopatientin nicht indiziert. Bei bisher nicht erfolgter Abklärung der familiären Risikokonstellation und jetzt gesichertem Mammakarzinom der jungen Patientin sollte vor Einleitung der (lokal)therapeutischen Maßnahmen eine BRCA-Testung erfolgen, die heute als „fast track“ (innerhalb von etwa 2–3 Wochen) angeboten wird, um gegebenenfalls ein operatives Gesamtkonzept (z. B. beidseitige Mastektomie und prophylaktische Ovarrektomie) abzustimmen.

Ebenfalls ins Gesamtkonzept eingepasst werden müssen die Lymphknotendiagnostik im Sinne einer SLNB oder Axilladissektion sowie die Planung einer späteren Bestrahlung auch nach Mastektomie unter Berücksichtigung eines positiven Nodalstatus. Die SLNB-Diagnostik wird altersunabhängig leitliniengerecht indiziert und durchgeführt (6), um eine schonende Axilla-OP und Vermeidung von Lymphödem, Kraft-/Gefühls- oder sonstigen Folgeschäden zu ermöglichen. Auch bei jungen Patientinnen ist bei Mikrometastasen sowie bis zu zwei positiven Lymphknoten im Sentinel in der präoperativ klinisch unauffälligen Axilla nach neuer

Datenlage die sekundäre Axilla-dissektion bei Brusterhalt, folgender Bestrahlung und moderner Systemtherapie nach individueller Risiko-Nutzen-Aufklärung verzichtbar.

Nach brusterhaltender Operation sowie nach Mastektomie mit entsprechenden Zusatzrisikofaktoren (wie >3 positive Lymphknoten) ist die Bestrahlung obligater Bestandteil zur lokalen Vermeidung des Lokalrezidivs und zur Verbesserung des Gesamtüberlebens. Eine Boostbestrahlung des Tumoralagers erfolgt bei jungen Patientinnen nach Brusterhalt obligat und kann auch intraoperativ leitliniengerecht und unter chirurgischer Sicht erfolgen. Neuere Bestrahlungstechniken (wie z. B. die reine intraoperative oder hypofraktionierte Bestrahlung) und deren onkologische wie kosmetische Langzeitergebnisse sind bisher für die junge Mammakarzinompatientin nicht untersucht. Insbesondere die Strahlentherapeuten führen der Lebenserwartung der jungen Brustkrebspatientin adäquate Langzeitverlaufskontrollen durch.

■ Systemische Therapie

Da junges Alter prognostisch und prädiktiv ungünstig und damit mit einem geringeren Gesamtüberleben verbunden ist, ist die medikamentöse (neo-) adjuvante Therapie von entscheidender Bedeutung zur Rezidivprophylaxe. Dabei spielt nach aktueller Datenlage nicht das Alter allein, sondern die mit dem Alter verbundene ungünstigere Tumorbilogie die entscheidende Rolle (s. Abb. 2 auf S. 551). Dieser Effekt zeigt sich insbesondere beim häufigeren Auftreten der triple-negativen Tumorkonstellation. Der Zusammenhang zwischen Alter (Menopausenstatus) und Ansprechen auf die Systemtherapie ist Gegenstand großer Forschungsprojekte.

Generell unterscheidet sich die Wahl der Systemtherapie nicht altersabhängig, sondern ist allein getriggert durch die Tumoreigenschaften wie Tumorstadium (inklusive Nodalstatus), Grading, Rezeptor- und HER2-

Status sowie den Allgemeinzustand (Komorbiditäten) und zuletzt den Wunsch der Patientin. In letzter Zeit kommen dazu noch die Informationen aus Proliferationsmarkern wie z. B. Ki67 oder uPA/PAI 1 und Genexpressionsanalysen wie *Oncotype DX*, *Mammaprint*, *Endopredict* oder *PAM 50* bei bestimmten tumorbiologischen Konstellationen.

Vor jeglicher Therapieauswahl muss mit der jungen Patientin die Frage eines (noch) bestehenden Kinderwunschs diskutiert werden.

Außerdem sollte bei entsprechender Familienanamnese eine „fast track“ genetische Testung eingeleitet werden. Junge Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom sollten auch ohne zusätzliche familiäre Anamnese zur genetischen Beratung vorgestellt werden.

Zur Berücksichtigung aller Aspekte, insbesondere der Therapiesequenz lokal/systemisch und der Indikation zur neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie, muss das Therapiekonzept interdisziplinär und unter standardisierten Bedingungen einer Tumorkonferenz im Brustzentrum besprochen werden. Dort stehen oft auch Studienkonzepte zur Verfügung, die die Indikationsstellung und Effektivität der Therapien erhöhen und zusätzliche moderne Diagnostikverfahren mit implementieren.

Immer, wenn die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie schon präoperativ absehbar ist, sollte diese neoadjuvant durchgeführt werden. Dies betrifft ab einer Tumorgöße von mehr als 0,5 cm alle triple-negativen und HER2-positiven Mammakarzinome sowie die nodalpositiven rezeptorpositiven Mammakarzinome und das inflammatorische Mammakarzinom. Durch die neoadjuvante Chemotherapie wird in der Regel auch die Wahrscheinlichkeit eines brusterhaltenden OP-Vorgehens erhöht, und im Falle einer pCR (kein invasiver Tumornachweis mehr im OP-Präparat

von Brust und Axilla) ist die Prognose für die Patientin unabhängig vom Ausgangsstadium und der Tumorbio-logie (z.B. pCR bei triple-negativem Karzinom) gut abschätzbar.

Insbesondere bei der jungen Patientin kommen als Chemotherapie anthrazyklin- und taxanhaltige Schemata (z. B. 4 × EC dreiwöchentlich gefolgt von 12 × Paclitaxel wöchentlich oder 6 × TAC) mit einer Therapiezeit von bis zu 24 Wochen zum Einsatz. Die anti-HER2-gerichtete Therapie (Standard: ein Jahr Trastuzumab) wird bereits neoadjuvant parallel eingeleitet. Für BRCA-positiv getestete Patientinnen ergibt sich individuell der Behandlungsansatz einer zusätzlich platinhaltigen Chemotherapie (alle Schemata: www.ago-online.de). Auch wegen des Nebenwirkungsmanagements (z. B. Neutropenieprophylaxe, kardi-ale Funktion unter Trastuzumab) dieser dosisdichten und intervallverkürzten Schemata sollte die Behandlung der jungen Patientin nur in spezialisierten Abteilungen durchgeführt werden, die auch die bildgebende Überwachung (ggf. Clip-markierung bei Ansprechen) und psychoonkologische und supportive Betreuung der Frauen und Familien gewährleisten können.

Bei rezeptorpositivem HER2-negativem nodalnegativem Mammakarzinom ist bei Frauen unterhalb des 35. Lebensjahres aufgrund der hohen Rückfallrate eine Chemotherapie immer zu diskutieren. Für Frauen über 35 stehen hier in der adjuvanten Situation erweiterte Faktoren wie Proliferationsfaktoren wie Ki67, uPA/PAI 1 und Genexpressionsanalysen (bisher evaluiert für die prämenopausale Patientin: *Oncotype DX*, *Mammaprint*, *Endopredict*) zur Verfügung, auch wenn deren Finanzierung bisher nur im Rahmen von Studien oder individuellen Kassenanträgen gesichert ist.

Alle hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen (Östrogen- und/

oder Progesteronrezeptor >1%) erhalten eine adjuvante antihormonelle Therapie. Neoadjuvante endokrine Therapieansätze werden derzeit in Studien erforscht. Die Standardtherapie in der Adjuvanz der prämenopausalen Patientin ist die jetzt zehnjährige Tamoxifentherapie unter Voraussetzung einer guten Therapieverträglichkeit. Die Tamoxifentherapie wird auch bei vor Chemotherapie prämenopausalen Patientinnen mit sekundärer Amenorrhöe indiziert. Hier kann gegebenenfalls und bei gesichertem postmenopausalem Hormonstatus im Verlauf (z. B. nach 2–3 Jahren) der Wechsel auf einen Aromatase-Inhibitor für weitere 2–3 Jahre erfolgen.

Prinzipiell besteht nach derzeitigem Kenntnisstand keine zwingende Indikation zur ergänzenden GnRH-Analoga-Gabe zusätzlich zu Tamoxifen. Sie können gegebenenfalls bei ausschließlich antihormonell behandelten Patientinnen gemeinsam mit Tamoxifen eingesetzt werden (sog. ABCSG-12-Schema). GnRH-Analoga mono sind eine Alternative bei Tamoxifenkontraindikation oder -unverträglichkeit. Dann ist auch bei der prämenopausalen Patientin die Kombination von GnRH-Analoga und Aromatase-Inhibitor analog der ABCSG-12-Studie möglich. Ansonsten spielen Aromatasehemmer als Monosubstanz bei der jungen nicht-ovarektomierten Patientin bisher keine Rolle, entsprechende Studienergebnisse werden erwartet.

In den Metanalysen hat sich der Effekt der CYP2D6-Polymorphismusanalyse als nicht relevant gezeigt und spielt daher, auch bei der jungen Patientin, keine Rolle bei der Therapiewahl.

Nach den aktuellen Metaanalysen vom San Antonio Breast Cancer Symposium 2013 sollten Bisphosphonate adjuvant bei der jungen Patientin nicht routinemäßig eingesetzt werden, außer bei der alleinigen endokrinen Therapiekombination von GnRH-Analoga und Antiöstrogen (7).

Literatur

1. www.krebsdaten.de
2. Tumorregister München (TRM): Statistiken: Tumorspezifische Auswertungen, 2013. www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php
3. www.ago-online.de: AGO-Empfehlungen Mammakarzinom
4. Gennari A et al.: Breast cancer incidence after hormonal infertility treatments. A systematic review and metaanalysis of population based studies. SABCS 2013, S5-08.
5. Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al.; European Society of Breast Cancer Specialists: The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 48 (2012) 3355–3377. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.004. Epub 2012 Oct 29.
6. www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf S3-Leitlinie
7. R. Coleman et al.: Effects of bisphosphonates treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. SABCS 2013, S4-07.

Interessenkonflikterklärung

Die korrespondierende Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.



Für die Autoren

**Dr. med.
Rachel Würstlein**

Brustzentrum am Klinikum der Universität München, Standorte Großhadern und Maistraße-Innenstadt
Marchioninstr. 15
81377 München
rachel.wuerstlein@med.uni-muenchen.de