

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Minimierung des Brustkrebsrisikos

Dadak C

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2008; 15 (2), 103-104

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Minimierung des Brustkrebsrisikos

C. Dadak

■ Einleitung

In Österreich, Europa und Nordamerika gilt Brustkrebs als die häufigste Krebserkrankung der Frau [1] (~ 26,8 % der Malignome in Deutschland bei steigender Tendenz), rund 20 % versterben daran. Diese Mortalitätszahl ist in den letzten Jahren leicht fallend. Davon profitieren konnten allerdings nur Hochrisikopatientinnen, denn das Mammakarzinom ist biologisch sehr heterogen. Eigentliche Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs entziehen sich der wissenschaftlichen Kenntnis. Screening und Früherkennung ist eine der Möglichkeiten, die Heilungschance und damit die Gesamtmortalität des einzelnen Individuums zu senken. Risikominimierung ist eine andere Möglichkeit, diese Ziele zu erreichen.

Als derzeit bekannte Risikofaktoren gelten das weibliche Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Rasse, zunehmendes Alter, frühe Menarche – späte Menopause (also lange generative Phase), Nulliparität, höheres Alter bei erster Geburt, frühere Brustbiopsien, atypische Hyperplasien, „lobuläre in situ“-Neoplasien, erhöhte mammographische Brustdichte, frühere Thoraxwandbestrahlung, hoher BMI, Alkoholkonsum, Östrogen- und Gestagentherapie im Sinne einer Hormonersatztherapie, positive Familienanamnese oder gesicherte BRCA-1- oder -2-Genmutation oder andere Genmutationen und DNA-Veränderungen [2], die mit Brustkrebs einhergehen.

Viele dieser Risikofaktoren sind für die einzelne Frau unabänderbar. Zur Risikominimierung für Brustkrebs gibt es verschiedene Ansatzmöglichkeiten:

- Änderung des Lebensstiles (Gewichtsreduktion, Einschränkung des Alkoholkonsums, ausgedehnte sportliche Aktivitäten, Vermeidung einer Hormonersatztherapie)
- Operative Eingriffe (Ablatio mammae, „skin sparing mastectomy“) [3, 4]
- Medikamentöse Therapien

Der erste medikamentöse Therapieansatz war der Einsatz von Tamoxifen, einem SERM („selective estrogen receptor modulator“) der 1. Generation, der kompetitiv am Östrogenrezeptor bindet und sowohl als Östrogenantagonist als auch als -agonist in verschiedenen Geweben wirkt. Wissenschaftlich wurde die präventive Wirkung im NSABP-1-Protokoll von B. Fisher [5–7] untersucht. Auf dieser Studie baute STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) auf [8]. Raloxifen ist ebenfalls ein SERM und wird bei postmenopausaler Osteoporose (MORE = Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) verabreicht. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 60 mg. Raloxifen bindet ebenfalls am Östrogenrezeptor, dies führt zu einem Östrogenagonistischen und ebenfalls antagonistischen Effekt in verschiedenen Geweben. Cholesterin-, Fibrinogen- und Homozysteinplasmaspiegel werden gleichermaßen positiv beeinflusst. Diese positiven Auswirkungen führten zu Überlegungen, ob Raloxifen auch grundsätzlich bei koronaren Herzproblemen seinen Einsatz finden könnte. Eine weitere Analyse der MORE-Daten konnte jedoch keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre System zeigen, außer bei primär erhöhtem Risiko.

Raloxifen hat aber auch eine antiöstrogene Wirkung auf die Brust, indem es kompetitiv die östrogeninduzierte DNA-Transkription [9] blockiert und dadurch das Wachstum von Östrogenrezeptor-positiven Brustzellen im Tierversuch hemmt [10].

Eine weitere Auswertung von MORE-Daten ergab eine 72 %ige Risikoreduktion bei Brustkrebs [11]. Die HURT-Studiengruppe zeigte nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5,56 Jahren eine Reduktion des Risikos für „invasiven Brustkrebs“ (RR 0,56; $p = 0,003$), hauptsächlich durch die Reduktion von Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs (RR 0,45; $p < 0,001$) [12] bewirkt.

Raloxifen hat demzufolge einen ähnlichen Effekt wie Tamoxifen bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko [5].

Aufbauend auf diesen Daten entwickelte das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) seine Clinical Practice Guidelines in Oncology für 2007 neu. Eine Adaption dieser Leitlinien könnte für Österreich folgendermaßen aussehen:

Bei vorhandenem Risiko (s. o.), außer BRCA-1/2- und anderen Genmutationen, sollten folgende Strategien empfohlen werden:

Zunächst intensive Diagnostik (bei unklarem Befund weiterführende Diagnoseschritte), Beratung über mögliche Therapiestrategien. Bei unauffälligen Befunden, aber erhöhtem Risiko und dem Wunsch nach Risikominimierung kann Folgendes, nach intensiver Aufklärung, mit der Frau besprochen werden:

- a) Operative Therapie: Mastektomie mit Sofortrekonstruktion beidseits [3, 4] oder,
- b) falls genetische Komponenten vorhanden sind, eine beidseitige Adnexektomie [13–15] (beidseitige Entfernung der Ovarien, jedoch immer auch mit den Eileitern) oder
- c) medikamentöse Therapie.

Für die operative Therapievariante inkl. Mastektomie werden bis zu 90 % Risikoreduktion bei hohen und mittleren Risikokonstellationen berichtet.

Bei beidseitiger Adnexektomie kann durchschnittlich eine Risikoreduktion bei BRCA-1/2-Mutationsträgerinnen von 50 % für Brustkrebs erzielt werden und praktisch gleichzeitig das Risiko für ein Ovarialkarzinom ausgeschaltet werden.

Falls eine präventive medikamentöse Therapie in Aussicht genommen wird, muss sich eine gynäkologische Basisuntersuchung inkl. vaginalultraschall anschließen, wobei die Endometriumdicke klar beurteilt werden sollte. Je nach Menopausenstatus (bei fehlendem Uterus Bestimmung anhand FSH- und E2-Plasmaspiegel) kann bei prämenopausalen Frauen Tamoxifen verschrieben werden, bei postmenopausalen Frauen kommen Tamoxifen (20 mg) oder Raloxifen (60 mg) zum Einsatz (soweit für die Präparate keine Kontraindikationen wie thromboembolisches Geschehen vorliegen).

Weitere Kontrollen sollten entsprechend den Richtlinien eine jährliche Mammographie (eventuell mit Mammalultraschall oder Magnetresonanz) und gynäkologische Kontrolle, einschließlich vaginaler Ultraschalluntersuchung, umfassen.

■ Beratung

Die Beratung muss neben den Möglichkeiten der Risikoreduktion für Brustkrebs und den positiven Effekten auf die Knochendichte auch die Kontraindikationen und die Gefahren der Therapie berücksichtigen. Für Tamoxifen beinhaltet das: Wechselbeschwerden, invasives Endometriumkarzinom, Thrombosen und Pulmonalembolien sowie das Auftreten eines Kataraktes.

Die FDA hat Tamoxifen bereits 1998 für die Prävention bei Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko freigegeben.

Eine Metaanalyse ergab eine 38%ige Risikoreduktion für Brustkrebs und eine 48%ige Reduktion bei ER+-Brustkrebs im Vergleich zu Placebo.

In der MORE-Studie konnte Raloxifen (SERM der 2. Generation) das Brustkrebsrisiko um 76 % senken, bei ER+ um 90 %; jedoch kaum, nämlich nur um 12 %, bei ER-negativem Brustkrebs. Ein direkter Vergleich mit NSABP (Tamoxifen) ist jedoch nicht möglich, da die Patientinnen in der Studie im Durchschnitt ein geringeres Brustkrebsrisiko aufwiesen und älter waren.

Raloxifen weist eine geringere Wirkung auf das Endometrium auf. Sein Vorteil liegt bei osteoporotischen Patientinnen ($t < 2,5$ SD) oder Patientinnen mit osteoporotischen Frakturen darin, dass es eine dokumentierte Wirkung auf die Knochendichte im Femurhals und eine ausgezeichnete Wirkung an der Wirbelsäule aufweist. Die Rate an Frakturen in der Wirbelsäule konnte ebenfalls gesenkt werden. Auch hier traten Venenthrombosen (0,7 % gegen 0,2 % bei Placebo) und Pulmonalembolien (0,3 % bei allerdings 120 mg Tagesdosis Raloxifen – das ist die doppelte übliche Dosis – gegen 0,1 % bei Placebo) auf. Keine Häufung gab es jedoch für ein invasives Endometriumkarzinom.

Sonstige Nebenwirkungen waren grippale Symptome (13,5 % versus 11,4 % bei Placebo), Hitzewallungen (9,7 % versus 6,4 %), Wadenkrämpfe (7,0 % versus 3,7 %), periphere Ödeme (5,2 % versus 4,4 %) und endometriale Flüssigkeit (ohne klinische Relevanz; 8,1 % versus 5,7 %) [16].

Keine Häufung gab es bei Myokardinfarkten, Hospitalisierung bei akutem Koronarsyndrom und Schlaganfällen. Die aufgetretenen Schlaganfälle verliefen jedoch häufiger tödlich (2,2 gegen 1,5 auf 1000 Frauen/Jahr). In der STAR-Studie wurde ein direkter Vergleich von Tamoxifen und Raloxifen 1999 gestartet. 19.747 postmenopausale Frauen, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufwiesen, wurden in die Studie inkludiert. Nach 4 Jahren konnte in der Inzidenz von invasivem Brustkrebs zwischen den beiden Präparaten kein Unterschied gefunden werden. Die Veränderungen an der Schleimhaut der Gebärmutter (inkl. Krebs) fanden in der Raloxifengruppe seltener statt und auch thromboembolische Events und Katarakte traten seltener auf. Die Häufigkeit von Schlaganfällen, Herzattacken und Knochenfrakturen war in beiden Gruppen gleich. Die Lebensqualität wurde in beiden Gruppen gleichermaßen

bewertet, sexuelle Probleme wurden in der Tamoxifengruppe seltener beobachtet [8].

Der Einsatz von Aromatasehemmern zur Prävention ist aufgrund fehlender Daten nicht gerechtfertigt.

■ Resümee

Raloxifen sollte bei postmenopausalen Risikopatientinnen mit Osteoporose, vor allem bei Frauen mit noch vorhandenem Uterus, zum Einsatz kommen.

Beide Substanzen (Tamoxifen und Raloxifen) stellen in der Prävention in Österreich einen „off-label use“ dar. Daher ist Aufklärung umso wichtiger. Bei notwendiger Ausgangslage und nach intensiver Aufklärung ist Raloxifen die Therapieoption mit mehr Sicherheit und relativ wenigen Nebenwirkungen.

Literatur:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 106–30.
2. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE Jr. Breast carcinoma: Risk and detection. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 1981.
3. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999; 340: 77–84.
4. Hartmann LC, Sellers TA, Scheid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1633–7.
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371–88.
6. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Clin Oncol 1999; 17: 2659–69.
7. Ganz PA, Day R, Ware JE Jr, Redmond C, Fisher B. Base-line quality-of-life assessment in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1372–82.
8. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2742–51.
9. Brzozowski AM, Pike ACW, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature 1997; 389: 753–8.
10. Anzani MA, Peer CW, Smith JM, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 123–5.
11. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Breast Cancer Res Treat 2001; 65: 125–34. (Erratum: Breast Cancer Res Treat 2001; 67: 191.)
12. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125–37.
13. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616–22.
14. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1475–9.
15. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005; 23: 7491–6.
16. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637–45.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Christian Dadak
Abteilung Koordination der Lehre
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
der Medizinischen Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: christian.dadak@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

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](#)