

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BECKMANN MW, BRUMM C, FASCHING P, JAP D, OPPELT PG
*Hormonersatztherapie nach Mammakarzinom - Risiko oder
Berechtigung?*

Journal für Menopause 2001; 8 (2) (Ausgabe für Schweiz), 14-18

*Journal für Menopause 2001; 8 (2) (Ausgabe für Deutschland)
14-18*

*Journal für Menopause 2001; 8 (2) (Ausgabe für Österreich)
14-18*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

HORMONERSATZTHERAPIE NACH MAMMAKARZINOM – RISIKO ODER BERECHTIGUNG?

Hormone replacement therapy – risk or duty?

Summary

Ovarian steroid hormones (SH), for example estrogen (E), progesterone (Pg), mediate their pluripotent cellular and organspecific functions via steroid hormone receptors (SHR). After binding of the ligand-receptor-complex to the DNA binding site SH dependent genes are stimulated. In the breast and the endometrium SHR are expressed intranuclear in most cell types. In addition to SH dependent pathways cellular physiologic functions, ie, proliferation, differentiation, cellular division or apoptoses, are regulated by oncogens, tumour suppressor genes and mutator-genes. The use of hormone replacement therapy (HRT) shows a minor increase of the breast

cancer (BC) incidence – independent of the kind of HRT. Absolute and disease-specific mortality of women taking HRT is reduced. In BC prevention anti-estrogens, ie, tamoxifen (TAM) and raloxifen (RLX) alone or in combination with HRT, both reduce the BC incidence of women with low BC risk. In BC therapy the use of anti-estrogens, aromatase inhibitors or GnRH-analogons are one basic treatment option. Prospective studies on the use of HRT after or during BC treatment are ongoing. For BC-chemoprevention with anti-estrogens and the use of HRT after cancer treatment randomised prospective trials with mortality as primary end-point are pending. Therefore, at present these indication should be restricted to the use in ongoing trials.

ZUSAMMENFASSUNG

Ovarielle Steroidhormone (SH), z. B. Estrogen (E) und Progesteron (Pg), vermitteln ihre vielfältigen zellulären und organspezifischen Funktionen über Steroidhormonrezeptoren (SH-Rezeptoren). In der Mamma und im Endometrium werden SH-Rezeptoren ubiquitär exprimiert, sodaß das SH-vermittelte Signal und die zellulären Effekte ausgeführt werden können. Parallel zur SH-abhängigen Signalkette werden physiologische Zellfunktionen von Proto-Onkogenen und Tumorsuppressorgen reguliert. Interaktionen zwischen diesen intrazellulären Signalketten stehen im Gleichgewicht. Fehlfunktionen in einem oder im Zusammenspiel dieser Regulationssysteme sind Schlüsselschritte zur malignen Transformation von unterschiedlichen Zellen. Der Einsatz der Hormonersatztherapie (HRT) zeigt eine

geringe Risikoerhöhung für die Entstehung eines Mammakarzinoms (MCA) – unabhängig von der Art des Präparates – bei gleichzeitig reduzierter Gesamtmortalität der HRT-Einnehmerinnen. In der MCA-Prävention reduzieren Antiestrogene, wie z. B. Tamoxifen (TAM) oder Raloxifen (RLX) alleine oder auch in Kombination mit HRT, die MCA-Inzidenz von Frauen mit niedrigem MCA-Risiko. In der MCA-Therapie ist der Einsatz von Antiestrogenen, Aromataseinhibitoren bzw. GnRH-Analoga eine der Therapiesäulen. Gegenstand von wissenschaftlichen Untersuchungen und in der Diskussion ist derzeit der HRT-Einsatz bei Patientinnen mit Z. n. MCA. Für die MCA-Prävention mit Antiestrogenen und HRT sowie den Einsatz von HRT nach Karzinomerkkrankungen fehlen derzeit prospektive Daten zur Mortalität, sodaß beide Indikationsstellungen zurückhaltend gehandhabt werden sollten.

EINLEITUNG

1896 beschrieb Beatson [1] erstmalig den potentiellen Einfluß von noch unbekanntem Sekretionsprodukten der Ovarien auf die Entstehung und den Verlauf der Mammakarzinomkrankung. Hormone waren als Moleküle und Substanzgruppe noch nicht charakterisiert. Ihre Präsenz in der Follikelflüssigkeit und der erste direkte Nachweis einer möglichen Mutagenität nach Applikation dieser Sekretionsprodukte („Follikuline“) gelang 1932 Lacassagne [2]. Studien mit Anwendung natürlicher und/oder synthetischer Estrogene (E) und Gestagene haben im Tierversuch (Maus, Ratte, Hamster) einen stimulierenden Einfluß auf die Entstehung und Promotion von benignen und malignen Tumoren nachgewiesen [3, 4]. Im mehrstufigen *In-vivo*-Prozeß der Karzinogenese unterschiedlicher Tumoren, wie z. B. des Mamma- (MCA) oder des Endometriumkarzinoms (ECA), scheinen Steroidhormone (SH) und insbesondere Estrogene nicht direkte Promotoren, sondern mitogene Co-Aktivatoren zu sein [3, 4].

Ungeachtet der möglichen karzinogenen Effekte der SH basieren präventive und therapeutische Risiken in erster Linie auf physiologischen Wirkungen der SH. SH induzieren die Differenzierung der weiblichen Geschlechtsorgane, orale Kontrazeptiva (OC) senken die Anzahl der Schwangerschaften, Hormonersatztherapie (HRT) in der Menopause führt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären (Herzinfarkt, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie) und zerebrovaskulären Erkrankungen, der Osteoporose, des urogenitalen Alters und von psychovegetativen Postmenopausensymptomen [5]. Im klinisch-therapeutischen Einsatz zeigt die Langzeitbehandlung mit alleiniger Estrogenapplikation einen signifikanten Anstieg der ECA-Inzidenz [5], ein Phänomen, das in geringerem

Maße auch beim Einsatz von Anti-estrogenen (z. B. Tamoxifen; TAM) im Rahmen der Prävention und der Behandlung des MCa auftritt [6–8]. Raloxifen (RLX), ein SERM, zeigt keine Endometriumproliferation bzw. -karzinominduktion [9, 10]. Während die Studienergebnisse für eine kombinierte HRT-Einnahme und das damit verbundene ECa-Risiko eindeutig sind [5], so sind die Studienergebnisse über die MCa-Erkrankungswahrscheinlichkeit nach therapeutischer Verwendung von SH – sowohl bei alleiniger Estrogeneinnahme als auch in Kombination mit unterschiedlichen Gestagenen – hingegen widersprüchlich [5, 11, 12].

Hochdosierte Estrogene bzw. Gestagene (z. B. Medroxyprogesteronacetat, MPA) wurden bzw. werden für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms (MCa) eingesetzt. SH-Rezeptor-positive Mammakarzinome reagieren auf verschiedene (Anti-)Hormontherapien (z. B. Tamoxifen, Aro-

mataseinhibitoren, GnRH-Analoga etc.) [6], wobei einige im Laufe der MCa-Therapie einen Übergang vom (anti-)hormonsensitiven zum (anti-)hormoninsensitiven bzw. -resistenten Stadium zeigen [4, 6, 13].

Diese potentiellen karzinogenen und (anti-)karzinogenen Effekte der SH und deren Antagonisten sind Gegenstand intensiver Forschung. Detaillierte Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen Pharmakologie und Toxikologie, der zellulären und molekularen Biologie des MCa und der spezifischen Rolle der SH in der Karzinogenese liegen derzeit nicht vor [14].

STUDIENDATEN ZU KARZINO- GENEN RISIKEN VOR UND NACH MCA-ERKRANKUNG

Um die Frage der Möglichkeit eines HRT-Einsatzes nach MCa zu beant-

worten, müssen unterschiedliche aktuelle Aspekte diskutiert werden [15]. Hierzu gehören (1) das individuelle Erkrankungsrisiko, (2) die verbesserte Früherkennungsdiagnostik mit häufiger Detektion von DCIS-Fällen, (3) zunehmende Erkrankung von Frauen < 55 J., (4) erweiterte Indikation für adjuvante Therapien (Chemo- bzw. [Anti-]Hormontherapien), (5) Verlängerung der posttherapeutischen, teilweise estrogenarmen Lebensphase mit Auftreten von spezifischen menopausalen Symptomen und Risiken und (6) Reduktion der MCa-Mortalität (auch prämenopausaler MCa-Patientinnen).

Risikofaktoren (Determinanten und Modulatoren) für die MCa-Entstehung sind vielfältig (Tab. 1), wobei nach dem Alter die Familienanamnese bzw. genetische Prädisposition der stärkste Risikofaktor ist [5]. Ein Großteil der Risikofaktoren korreliert direkt oder indirekt mit Veränderungen des hormonellen Milieus (Relatives Risiko [RR] bis zu 4): das weibli-

che Geschlecht, das zunehmende Alter, das Alter bei der Menarche, das Alter bei der Menopause, das Alter bei der 1. Schwangerschaft und die Fettleibigkeit. Ein indirekter Parameter, wie z. B. Zunahme der mammographischen Dichte des Drüsenkörpers, ist kein Surrogatmarker für eine signifikante Risikoerhöhung [15].

Die Anwendung der Hormonersatztherapie (HRT) führt in den ersten 5 Jahren der Einnahme zu keiner statistisch signifikant nachweisbaren Erhöhung des RR für die Entstehung eines MCA (derzeitige Einnahme RR bis 1,23; Einnahmedauer < 5 Jahre RR 1,0). Die CGHFBC-Daten [12] für eine längere Einnahmedauer deuten auf eine moderate Erhöhung des MCA-Risikos (5–10 J. RR 1,31–1,45; ≥ 10 J. 1,24–1,56) hin. In den meisten mitanalysierten Studien wird der Effekt der Estrogen-Monoeinnahme auf das MCA-Risiko beurteilt. Der theoretisch erwartete protektive Benefit einer Kombinationstherapie (E + Pg) für das MCA konnte im Gegensatz zur ECa- und OCa-Karzinogenese nicht nachgewiesen werden. Eine Aufschlüsselung in unterschiedliche Einnahmeprotokolle (sequentiell oder kontinuierlich-kombiniert)

Tabelle 1: Risikofaktoren (Determinanten, Modulatoren) des Mammakarzinoms

Risikodeterminanten
<ul style="list-style-type: none"> • Familiäre Häufung/vererbte genetische Veränderung • Lebensalter (> 60 J.) • (Frühe) Menarche; (späte) Menopause • Nulliparität; späte 1. Geburt • Z. n. Biopsie (ADH; DCIS, LCIS) • Z. n. MCA
Risikomodulatoren
<ul style="list-style-type: none"> • Ernährung (Vitamine, Fette, Kohlenhydrate, Alkohol, Nikotin) • Adipositas, Bewegungsarmut • Radiatio • Umweltfaktoren • OCa (?); HRT (E mono > 5 J.)

bzw. Pg-Präparate (progesteron- oder testosteronabgeleitete Präparate) ist bei divergenten und teilweise sehr kleinen Beobachtungszahlen hier nur sehr eingeschränkt möglich. Ein für die Beurteilung des HRT-Einnahmerisikos besser einzusetzender Parameter ist die allgemeine und die MCA-spezifische Mortalität während oder nach der HRT-Einnahme. Die Gesamtmortalität für Frauen mit HRT-Einnahme ist geringer als die von Frauen ohne jegliche HRT-Einnahme [5].

Klinische und tumorbiologische Charakteristika der unter HRT-Einnahme entstandenen MCA sind nicht signifikant unterschiedlich zu primären MCA ohne HRT. Die größte hierzu publizierte Studie von Gapstur et al. (1999) [16] weist eher darauf hin, daß das Erkrankungsrisiko für spezifische histologische Subtypen (papilläres, tubuläres, muzinöses und medulläres Adenokarzinom) mit guter Prognose und nicht für histologische Subtypen wie DCIS bzw. invasiv-duktales oder lobuläres MCA erhöht ist.

Im Rahmen der MCA-Prävention sind drei chemopräventive Agentien (Tab. 2) in der vorklinischen und klinischen Testung:

(A) 1992 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP; BCPT-P1: Tamoxifen [TAM] vs. Placebo [PLA]),

(B) 1993 European Cancer Organisation (ECOG; TAM plus Fenretinide; noch keine Auswertung verfügbar),

(C) 1994 International Breast Cancer Intervention Study (IBIS; TAM vs. PLA; noch keine Auswertung verfügbar; Pilotstudie: Royal Marsden Hospital Tamoxifen Randomised Chemoprevention Trial [RMH]) und

(D) 1994 Italian Randomised Trial Among Hysterectomized Women (CTM; TAM vs. PLA nach Hysterektomie).

Die Ergebnisse der 3 derzeit publizierten Chemo-Präventionsstudien mit Testung PLA versus TAM sind unterschiedlich. Während die BCPT-1-Studie eine 45%ige Reduktion der Mammakarzinominzidenz – insbesondere der ER-positiven MCA – bei prophylaktischer TAM-Einnahme (ER-positive MCA) zeigt [7], konnte dieser Effekt in der englischen und der italienischen Studie nicht nachgewiesen werden [8, 17]. Statistische Variablen in den Studien (z. B. Altersunterschiede der Studiengruppen, Compliance, Dauer des Beobachtungszeitraums, zusätzliche Einnahme von HRT) und die zugrundeliegenden Einschlusskriterien bzw. die Risikoevaluation, können für die Diskrepanz in den Studienresultaten verantwortlich sein. Die in den drei publizierten Präventionsstudien und in der IBIS-Studie angegangene Fragestellung – indirekt gestützt durch die Anti-Hormontherapiedaten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) von 1998 für das kontralaterale Mammakarzinom [12] und die Raloxifen-(RLX-)Präventionsstudien (MORE-Studie) zu Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen [9, 18] –

Tabelle 2: Studien zur Chemoprävention des Mammakarzinoms

Studie	Charakteristika	RR für MCA (+ TAM/RLX)
NSABP	Atypische duktales Hyperplasie	0,14
MORE	Niedrige Knochendichte	0,34
NSABP	Lobuläres Karzinom <i>in situ</i>	0,44
NSABP	Risiko Gail-Modell	0,51
RMH	Risiko Claus-Modell (+HRT)	0,92
CTM	Risiko Anamnese (+HRT)	0,96
RMH	BRCA1/2-Mutationsträger	0,98

Tabelle 3: Zusammenstellung von Studien mit HRT-Einnahme bei Patientinnen mit Zustand nach Mammakarzinom (M: Monate; k.A.: keine Angabe; komb.: kombiniert)

Autor	n	Stadium	HRT-Typ	HRT-Dauer Follow-up	Kommentare
Stoll 1989	k.A.	I/II	komb.	k.A. 3–6 M	Keine Rezidive
Wile 1993	25	Alle	k.A.	35 M 24–82 M	3 Rezidive 1 Todesfall
DiSaia 1993	77	Alle	83 % komb.	27 M (9–133) 59 M (8–225)	7 Rezidive 3 Todesfälle
Powels 1993	35	Alle	ERT+TAM	15 M (1–44) 43 M (1–23)	2 Rezidive 0 Todesfälle
Bluming 1994	70	I/II	k.A.	k.A. 8 M (1–18)	2 Rezidive
Eden 1995	90	Alle	komb.	18 M (4–144) 60 M (0–300)	6 Rezidive 0 Todesfälle
DiSaia 1996	44	Alle	komb.	k.A. 48 M	6 Rezidive 2 Todesfälle
Vassilopoulou 1997	43	I/II	ERT	31 M (24–142) 95 M (72–154)	1 Rezidiv 0 Todesfälle
Natrajan 1999	76	Alle	ERT/komb.	bis zu 384 M 83 M (6–384)	3 Todesfälle
Beckmann 2000	64	Alle	komb.	33 M (0–60) 60 M (6–60)	6 Rezidive 4 Todesfälle
Gesamt	524			bis zu 384 M	33 Rezidive 13 Todesfälle

deutet auf die theoretisch richtigen Strategien zur MCa-Chemoprävention hin. Ein interessanter Aspekt der englischen und der italienischen Studien ist die kombinierte Einnahme von TAM und HRT in Untergruppen. Im Vergleich zur PLA-Gruppe ist die MCa-Inzidenz trotz kombinierten Einsatzes von HRT+TAM nicht erhöht [8] bzw. verringert [17]. Dies spricht für gegenläufige und teilweise unterschiedliche Wirkmechanismen der Steroidhormone und der Antisteroide. Aufgrund der divergenten Ergebnisse mit teilweise nicht signifikanten Erhöhungen der MCa-Inzidenz, der Reduktion der MCa- und Gesamtmortalität durch HRT-Einnahme und den Resultaten aus den Präventionsstudien mit Kombination von TAM und HRT häufen sich die Daten von Pilotstudien und Fallbeispielen, in denen bei Patientinnen mit Z. n. MCa und chemotherapieinduzierter Postmenopause eine HRT eingesetzt wird (Tab. 3). Die Notwendigkeit und das Interesse

zum HRT-Einsatz wurde von der Gruppe Vassilopoulou-Sellin et al. (1993) an 224 Patientinnen überprüft. 78 % der Frauen machten sich Gedanken über HRT und MCa-Progression, 54 % über HRT als Symptombehandlung, 70 % Sorgen um Osteoporose oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Studien, die den HRT-Effekt bei Frauen nach MCa z. B. in bezug auf das Zentralnerven-, das Herz-Kreislauf-, das zerebrovaskuläre oder das Urogenitalsystem überprüfen, fehlen. Für die Effekte auf die Postmenopausensymptomatik und das Knochensystem ist bis dato eine Studie publiziert. Diese zeigt für beide protektive Effekte. Die entscheidenden Parameter wie das rezidivfreie Intervall und das Gesamtüberleben zeigen in der Gruppe mit Z. n. MCa plus HRT-Einnahme keine statistischen Unterschiede zur Gruppe ohne HRT-Einnahme. Trotz dieser Ergebnisse ist die Indikation zur HRT-Einnahme nach MCa-Erkrankung äußerst zurückhaltend zu handhaben.

Theoretisch könnte (1) in der adjuvanten Therapiesituation für Hochrisiko-Frauen aus familiär belasteten Familien, Frauen mit ER-/PgR-negativen Tumoren oder Frauen mit Risikokonstellation für andere Erkrankungen und (2) in der palliativen Situation für Frauen mit ER-/PgR-negativen Tumoren oder deutlich reduzierter Lebenszeit eine HRT nach MCa-Erkrankung in Betracht gezogen werden. Die derzeit initiierten kontrollierten, prospektiv-randomisierten Studien müssen zeigen, ob diese Einzelresultate und theoretischen Überlegungen in einem größeren Patientinnenkollektiv verifiziert werden können.

Literatur:

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104–62.
2. Lacassagne A. Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle, soumise à des injections de folliculine. *C R Acad Sci* 1932; 195: 630–2.

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Studium der Humanmedizin in Brüssel, Freiburg, New York, Durban, Straßburg. Approbation 1986. 1987/88 FMGEMS-US-Examen. Von 1986 bis 1988 an der Frauenklinik des Kreiskrankenhauses Emmendingen (D) tätig; 1991 bis 1993 Frauenklinik, Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main; 1993 bis 2001 Frauenklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; seit 2001 Direktor der Frauenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

1994 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 1996 fakultative Weiterbildung in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, 1998 fakultative Weiterbildung in spezieller operativer Gynäkologie, 1999 fakultative Weiterbildung in spezieller Geburtshilfe und Perinatalmedizin.

Wissenschaftliche Tätigkeiten: 1988 Frauenklinik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; 1989 Postdoctoral Research Fellow, Humanpharmakologie, Sandoz Basel, Div. Pharma; von 1989 bis 1991 DFG-Stipendiat Reproduktionsmedizin, experimentelle Onkologie, University of Chicago, Chicago, USA. 1988 Promotion an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 1995 Habilitation an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Mitglied in 15 nationalen und internationalen Fachgesellschaften, Mitherausgeber zweier nationaler Fachzeitschriften, Gutachter von 20 nationalen und internationalen Fachzeitschriften.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Frauenklinik, Friedrich-Alexander-Universität
D-91054 Erlangen, Universitätsstraße 21
E-Mail: direction@gyn.med.uni-erlangen.de



3. Beckmann MW, Hanstein B, Niederacher D, Jap D, Kuschel B, Bender HG. Wirkmechanismen ovarieller Steroidhormone und Anti-Estrogene in der Karzinogenese der Mamma und des Endometrium. Geburtsh Frauenheilkd 2000; 60: 71–6.

4. Hanstein B, Bender HG. Molekularbiologie des Östrogenrezeptors und seine Regulation durch Östrogene und Anti-östrogene. Gynäkologe 1998; 31: 1046–50.

5. Beckmann MW, Jap D, Kuschel B, Dall P, Lux MP, Hanstein B, Bender HG. Ovarielle Steroidhormone und Anti-Östrogene: Risiken zur und Prävention in der Karzinogenese der Mamma und des Endometrium in der Postmenopause. Geburtsh Frauenheilkd 2000; 60: 77–85.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451–67.

7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL and other National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigators. 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.

8. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998; 352: 98–101.

9. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337: 1641–7.

10. Nichelsen T, Harlfinger W. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren: Eine Alternative zur Hormonersatztherapie in der Postmenopause. Frauenarzt 1999; 40: 802–8.

11. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. N Engl J Med 1994; 330: 1062–71.

12. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047–59.

13. Gelmann EP. Tamoxifen induction of apoptosis in estrogen receptor-negative cancers: New tricks for an old dog? J Natl Cancer Inst 1996; 88: 224–6.

14. Beckmann MW, Niederacher D, Schnürch HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumor heterogeneity. J Mol Med 1997; 75: 429–39.

15. Beckmann MW, Werner Y, Renner SP, Fasching PA, Jap D, Kuschel B. Krebsfrüherkennung in der Frauenärztlichen Praxis – aktuelle Aspekte der wissenschaftlichen Diskussion. Gynäkologe 2000; 33: 474–82.

16. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. JAMA 1999; 281: 2091–7.

17. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998; 352: 93–7.

18. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA 1999; 281: 2189–97.

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](#)