

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DÖREN M

*Selektive Estrogenrezeptormodulatoren und Mammakarzinom*

*Journal für Menopause 2001; 8 (2) (Ausgabe für Schweiz), 19-21*

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

19-21

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

19-21

**Homepage:**

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

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# 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**



# SELEKTIVE ESTROGENREZEPTOR-MODULATOREN UND MAMMAKARZINOM

## Selective estrogen receptor modulators and breast cancer

### Summary

Breast cancer is the most common female cancer in Germany. Selective estrogen receptor modulators are currently under investigation for the primary prevention of breast cancer. Tamoxifen 20 mg daily was associated with a substantial reduction of incident breast cancer cases in a large trial in the US. However, one British and one Italian prevention study were unable to show a benefit of the administration of tamoxifen

compared with placebo. Use of raloxifene was associated with a substantial reduction of incident breast cancer cases within a trial designed for the treatment of osteoporosis. Risks and benefits of chronic administration of SERMs are currently not known. It cannot be excluded that long term use of SERMs may result in the selection of tumor cell populations.

**Key words:** prevention of breast cancer, selective estrogen receptor modulators, tamoxifen, raloxifene

die Bemühungen auf die Anwendung von Medikamenten. Der Tumorentstehung soll so die entsprechende Basis entzogen werden. Auf weitere Ansätze wie die Ausschaltung von Risikofaktoren, z. B. die Entfernung des Drüsenkörpers und die bilaterale Ovarektomie bei Frauen mit erblichem Erkrankungsrisiko, wird hier nicht näher eingegangen. Sekundäre Prävention oder Früherkennung ist die rechtzeitige Diagnose einer frühen Manifestationsform des Mammakarzinoms als Voraussetzung für eine 90%ige Heilbarkeit. Die tertiäre Prävention ist identisch mit der Früherkennung lokaler Rezidive sowie kontralateraler Neuerkrankungen nach vorausgegangener Mammakarzinomtherapie durch eine qualitätsgesicherte und symptomorientierte Nachsorge.

## ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Derzeit werden selektive Estrogenrezeptormodulatoren als primäre Prävention im Sinne der Verhinderung einer Tumorentstehung auf der Basis sehr unterschiedlicher Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien diskutiert. Während in einer großen amerikanischen Studie ein deutlicher Behandlungsvorteil bei Anwendung von Tamoxifen 20 mg täglich hinsichtlich der Reduktion inzidenter Mammakarzinome ermittelt wurde, konnte dieser Effekt bei einer britischen und italienischen Studie nicht gezeigt werden. In einer Studie, durchgeführt zur Beurteilung der Therapie der postmenopausalen Osteoporose mit 60 und 120 mg Raloxifen/Tag, konnte gezeigt werden, daß das Risiko der Neudiagnose „invasives Mammakarzinom“ innerhalb von drei Jahren deutlich reduziert wurde. Über unerwünschte Langzeiteffekte der präventiven Anwendung von SERMs können derzeit keine definitiven Aussagen gemacht werden. Es besteht die Möglichkeit, daß die chronische Anwendung von

SERMs Tumorzellklone selektieren könnte. Ob die Chemoprävention mit Tamoxifen insbesondere für Frauen mit hohem Risiko eines Mammakarzinoms eine Option darstellt, kann zur Zeit nicht beantwortet werden.

## EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Im Jahre 1999 sind in Deutschland schätzungsweise 44.000 Frauen an primärem Mammakarzinom erkrankt und 19.000 an dieser Erkrankung verstorben. Die Inzidenz des Mammakarzinoms nimmt seit 1950 stets zu, in der ehemaligen BRD auf höherem Niveau als in der ehemaligen DDR. Das Konzept der (Chemo-)Prävention des Mammakarzinoms ist deshalb eine wünschenswerte Option zur Intervention vor Entstehung der primären Läsion.

## PRÄVENTION

Unter primärer Prävention ist die Verhinderung einer Erkrankung zu verstehen. Aktuell konzentrieren sich

Eine Tertiärprävention bzw. Primärprävention für die kontralaterale Seite kann durch die adjuvante Gabe von Tamoxifen 20 mg/Tag erreicht werden. Patientinnen mit ER-positiven Tumoren profitieren in bezug auf das rezidivfreie 10-Jahres-Intervall eindeutig (+11 % für nodal-positive Tumoren; +5,6 % für nodal-negative Tumoren) von der 5-Jahres-Einnahme von Tamoxifen, unabhängig vom Menopausenstatus. Für Frauen mit ER-negativen Tumoren ist dieser Effekt nicht nachweisbar [1]. Die Gesamt mortalität bei Tamoxifeneinnahme unter Berücksichtigung von Endometriumkarzinom und kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich Thromboembolien ist im Vergleich zu Nichtanwenderinnen deutlich verringert. Auf diese Form der Therapie bzw. der tertiären Prävention soll hier ebenfalls nicht weiter eingegangen werden.

## PRÄVENTION UND THERAPIE MIT SERMS

Nach der derzeitigen Terminologie können Tamoxifen, ein Triphenyl-

Tabelle 1: Übersicht über Mammakarzinom-Präventionsstudien mit Tamoxifen

Studie	Fallzahl	Frauen-Jahre	Alter (Jahre)	Karzinome/1.000 Frauenjahre	
				Placebo	Tamoxifen
BCPT-P-1 [3]	13.388	46.858	61 % $\geq$ 50	6,6	3,6
UK [4]	2.471	12.355	47	5,0	4,7
Italien [5]	5.408	20.731	51	2,3	2,1

ethylenderivat, welches ursprünglich als Antiestrogen entwickelt wurde, sowie Raloxifen, ein Benzothiophen-derivat, als selektive Estrogenrezeptormodulatoren aufgefaßt werden. Diese Substanzen wirken durch direkte Interaktion mit Estrogenrezeptoren  $\alpha$  und  $\beta$ . Diese können mit verschiedenen Substanzen, nicht nur Steroidhormonen, reagieren. Diese Liganden unterscheiden sich jedoch in der bei ihrer Bindung an Rezeptoren bewirkten Konformationsänderung.  $\alpha$ -Rezeptoren finden sich überwiegend in Brustdrüse, Uterus und Leber,  $\beta$ -Rezeptoren finden sich vorwiegend in Knochen, Blutgefäßen und Urogenitalen. Nach heutigem Verständnis bewirkt die Reaktion von Estradiol mit dem Estrogenrezeptor  $\alpha$  eine unterschiedliche Positionierung der sogenannten Helix 12, einer essentiellen Region eines Abschnitts der Ligandenbindungsdomäne. Das Estradiolmolekül wird in einer hydrophoben „Tasche“ eingeschlossen, bei Reaktion des Rezeptors mit Raloxifen bleibt diese Reaktion aus. Bei Tamoxifen findet eine wiederum unterschiedliche Positionierung der Helix 12 statt [2].

genannten Mammakarzinom-Präventionsstudien mit Tamoxifen auf. Während in der größten amerikanischen Studie ein deutlicher Behandlungsvorteil der Tamoxifengruppe bereits nach 55 Monaten – vor dem geplanten Ende der Laufzeit – erkennbar war, konnte dieser Effekt bei der britischen und italienischen Studie nicht gezeigt werden. Diese Unterschiede werden zum großen Teil wohl durch die sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien, die Größe der Studienpopulation und die Laufzeit der Studie erklärt (Tabelle 3) [3–5].

In einer Studie, geplant zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose mit 60 und 120 mg Raloxifen/Tag, konnte gezeigt werden, daß das Risiko der Neudiagnose „invasives Mammakarzinom“ innerhalb von drei Jahren um 76 % reduziert wurde (Tabelle 4) [6]. Raloxifen ist zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Über unerwünschte *Langzeiteffekte* der präventiven Anwendung von Tamoxifen können derzeit keine defi-

Tabelle 3: Wesentliche Unterschiede zwischen Mammakarzinom-Präventionsstudien mit Tamoxifen

Design
Fallzahl/Laufzeit
Risikoberechnung/Algorithmen
Demographie
Altersverteilung
Familiäres Mammakarzinom
Häufigkeit einer Hormonsubstitution
Studienspezifische Ereignisse
Häufigkeit eines Mammakarzinoms in der Placebogruppe
Compliance

nitiven Aussagen gemacht werden. Aus tumorbiologischen Erkenntnissen besteht die Möglichkeit, daß die chronische Anwendung in der Prävention Tumorzellklone selektiert. Dieses Phänomen ist für die adjuvante Behandlung sowie bei Rezidiven und Metastasen bekannt [7]. Ob die Chemoprävention insbesondere für Frauen mit hohem Risiko eines Mammakarzinoms (BRCA1- oder BRCA2-Mutationsträgerinnen, familiäres Mammakarzinom) eine Option darstellt, kann zur Zeit ebenfalls nicht beantwortet werden.

In den USA wird derzeit eine vergleichende Studie von Tamoxifen 20 mg/die und Raloxifen 60 mg/die durchgeführt. Bei etwa 22.000 postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko sollen Vortei-

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse von so-

Tabelle 2: Mammakarzinom-Präventionsstudien mit Tamoxifen: Neudiagnose von Mammakarzinomen

Studie	RR (95 % KI)	
BCPT-P-1/USA 69 Monate [3]	0,51 (0,39–0,66)	Invasiv
Royal Marsden/UK 70 Monate [4]	0,50 (0,33–0,77)	Nichtinvasiv
Italien 46 Monate [5]	1,1 (0,7–1,7)	

Tabelle 4: Inzidenz von Mammakarzinomen: 3jährige Osteoporosepräventionsstudie/sekundärer Endpunkt, Neudiagnose Mammakarzinom [6]

	Raloxifen	Placebo	RR	(95 % KI)
n	60+120 mg 5.129	2.576		
Invasive Karzinome*	13	27	0,24	(0,13–0,44)
Alle Karzinome (vorwiegend DCIS)	22	32	0,35	(0,21–0,58)
Estrogenrezeptorstatus*				
positiv	4	20	0,10	(0,04–0,24)
negativ	7	4	0,88	(0,26–3,00)
unbekannt	2	3		

le und Risiken der präventiven Anwendung dieser Substanzen im Hinblick auf das Mammakarzinomrisiko für 5 Jahre in einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren untersucht werden. Nicht zuletzt die Ergebnisse der Erfassung weiterer Endpunkte wie Neuauftreten von Endometriumkarzinomen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Frakturen wird darüber entscheiden, ob eine Empfehlung zur medikamentösen Chemoprävention mit einem SERM möglich ist.

#### Literatur:

1. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–67.
2. Jordan VC, Morrow M. Tamoxifen, raloxifene, and the prevention of breast cancer. *Endocr Rev* 1999; 20: 253–78.
3. Fisher B, Costantino JO, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. 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.
4. Powels T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy J, 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.
5. 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



#### Univ.-Prof. Dr. med. Martina Dören

Martina Dören schloß ihr Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Deutschland) mit der Approbation und der Promotion zum Dr. med. ab. Sie ist Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe mit dem Spezialgebiet Reproduktionsendokrinologie. Prof. Dören war Gastprofessorin an der Abteilung Gynäkologie, Geburtshilfe und Familienplanung am King's College Hospital in London (Großbritannien), bis im August 2000 der Ruf auf die Stiftungsprofessur C-3 Frauenforschung und Osteologie an die Freie Universität Berlin, Fachbereich Humanmedizin erfolgte.

Prof. Dören hat mehr als 180 wissenschaftliche und informative Artikel in anerkannten medizinischen Fachzeitschriften sowie 26 Fachkapitel und zwei Lehrbücher zum Thema Menopause veröffentlicht. Sie ist Gründungsmitglied und amtierender Sekretär der Deutschen Menopause Gesellschaft, Schatzmeister der European Menopause and Andropause Society und Scientific Advisor der International Osteoporosis Foundation.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Martina Dören  
Freie Universität Berlin  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit  
D-12203 Berlin, Klingsorstr. 109a  
E-Mail: doeren@cipmail.ukbf.fu-berlin.de

hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93–7.

6. 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.

7. Johnston SR, Haynes BP, Smith IE, Jarman M, Sacks NP, Ebbs S, Dowsett M. Acquired tamoxifen resistance in human breast cancer and reduced intra-tumoural drug concentration. *Lancet* 1993; 342: 1521–2.

# 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](#)