

Primärprävention des Mammakarzinoms

Sabine Thor-Wiedemann¹, Günther J. Wiedemann²

¹ Medizinpresse, Weingarten

² Oberschwabenklinik, Ravensburg

Einige Faktoren, die das Brustkrebsrisiko erhöhen, wie Übergewicht, körperliche Inaktivität, hoher Alkoholkonsum, Diabetes oder Hormonersatztherapie, können durch Änderungen des Lebensstils günstig beeinflusst werden. Bei erhöhtem Risiko aufgrund nicht modifizierbarer Risikofaktoren, wie höheres Lebensalter, hereditäre Brustkrebsformen, Kinderlosigkeit, frühe Menarche oder späte Menopause, kann nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine medikamentöse (Tamoxifen, Raloxifen, Aromatasehemmer) oder chirurgische (bilaterale Mastektomie) Primärprävention in Betracht gezogen werden. Der Stellenwert anderer medikamentöser Interventionen, z. B. mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Vitamin D oder Antidiabetika, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Da medikamentöse und chirurgische Primärprävention gleichbedeutend mit einer Therapie gesunder Frauen mit lediglich statistisch erhöhtem Risiko ist, kann eine entsprechende Entscheidung nur gemeinsam mit der betroffenen Frau nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung getroffen werden.

Im Jahr 2010 gab das amerikanische „National Comprehensive Cancer Network“ (www.nccn.org) aktualisierte Leitlinien zur Primärprävention des Mammakarzinoms heraus [1]. Das größte Gewicht wird hier auf die medikamentöse Prävention mit Tamoxifen und Raloxifen bei Frauen mit erhöhtem Karzinomrisiko gelegt, dazu gibt es mittlerweile eine solide wissenschaftliche Datenbasis.

Auch für die bilaterale prophylaktische Mastektomie bei Patientinnen mit BRCA-1- und -2-Mutationen gibt es genügend Evidenz für eindeutige Empfehlungen. Der Stellenwert weiterer Interventionen, wie beispielsweise die Einnahme von Aromatasehemmern, Antidiabetika, Vitamin D oder nichtsteroidalen Antirheumatika wie Acetylsalicylsäure (ASS), Coxiben oder Ibuprofen ist bisher nicht eindeutig geklärt. Hier sind aber in naher Zukunft weitere interessante Studienergebnisse zu erwarten, die möglicherweise Eingang in die Leitlinien finden werden. Eher stiefmütterlich behandelt wird das weite Feld wirksamer Lebensstiländerungen, das nach unserer Überzeugung deutlich mehr Beachtung verdient. Risikoreduktionen um 25–30%, die durch Lebensstilinterventionen wie Gewichtsreduktion oder vermehrte körperliche Aktivität erzielbar sind, haben bisher viel zu wenig Eingang in das Denken und Handeln von Ärzten gefunden.

Dabei sind diese Maßnahmen nicht, wie medikamentöse Interventionen, durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen belastet. Das ist ein entscheidender Punkt, denn in der Primärprävention geht es um die Behandlung gesunder Frauen, um ein lediglich statistisch fassbares und damit letztlich hypothetisches Risiko zu reduzieren. Eine sehr sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko ist daher von elementarer Bedeutung. Letztlich kann nur die betroffene Frau selber die Entscheidung treffen, ob sie bereit ist, eine medikamentöse Dauertherapie oder eine chirurgische Intervention für eine mehr oder weniger wahrscheinliche Krebsvermeidung in Kauf zu nehmen.

Medikamentöse Prävention

▼ Eine medikamentöse Prävention kommt nur für Frauen infrage, die ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko haben. Etablierte Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, familiäre/genetische Risiken (Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades, besonders bei prämenopausaler Erkrankung; Mutation von BRCA 1 und 2, TP53 und PTEN), reproduktive Parameter (Menarche vor dem 12. Geburtstag, Menopause nach dem 52. Geburtstag, Kinderlosigkeit oder 1. Kind nach dem 30. Lebensjahr, nicht gestillt), Übergewicht, hoher Alkoholkonsum, auffällige Befunde der Brustdrüse (hohe mammografische Dichte, Biopsien

aufgrund unklarer mammografischer Befunde, atypische Hyperplasien, lobuläres Carcinoma in situ [LCIS]), mehrjährige Einnahme von Hormonersatztherapie.

Es ist schwierig, anhand all dieser Faktoren das individuelle Risiko einer Frau abzuschätzen. Hilfreich ist hier das sogenannte Gail-Modell, ein Risiko-Score für Frauen ab 35, mit dem anhand weniger Fragen das Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahre an Brustkrebs zu erkranken, in Prozent ermittelt wird. Das Modell erfasst nicht das Risiko bei BRCA-Mutationen und früherer thorakaler Strahlentherapie (stark erhöhtes Risiko, z. B. nach Morbus Hodgkin im Jugendalter). Gemäß den amerikanischen Leitlinien wird eine medikamentöse Prävention ab einem nach dem Gail-Modell ermittelten 5-Jahres-Risiko von 1,7% empfohlen bzw. für Frauen mit LCIS. Der Fragebogen wird online unter www.cancer.gov/bcrisktool ausgefüllt, die Risikoberechnung erfolgt unmittelbar danach automatisch. ● **Tab. 1** und **2** zeigen die online erzielten Ergebnisse für 2 verschiedene Frauen. Mit einem Gail-Score von 3,6% wäre die Frau in ● **Tab. 2** eine Kandidatin für eine medikamentöse Prävention.

Tamoxifen und Raloxifen

Tamoxifen kann in der Primärprävention für prä- und postmenopausale Frauen ab 35 Jahren eingesetzt werden. 20 mg Tamoxifen pro Tag, über 5 Jahre gegeben, re-

Tab. 1 5-Jahres-Risiko, an Brustkrebs zu erkranken: Beispiel 1.

5 Year Risk	
▶ This woman (age 53)	1.2%
▶ Average woman (age 53)	1.4%
Explanation	
Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over the next 5 years is 1.2% compared to a risk of 1.4% for a woman of the same age and race/ethnicity. This calculation also means that the woman's risk of NOT getting breast cancer over the next 5 years is 98.8%.	
Lifetime Risk	
▶ This woman (to age 90)	9.4%
▶ Average woman (to age 90)	10.6%
Explanation	
Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over her lifetime (to age 90) is 9.4% compared to a risk of 10.6% for a woman of the same age and race/ethnicity.	
These results are based upon the following answers:	
Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)?	No
What is the woman's age?	53
What was the woman's age at the time of her first menstrual period?	12 to 13
What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?	25 to 29
How many of the woman's first-degree relatives – mother, sisters, and/or daughters – have had breast cancer?	0
Has the woman ever had a breast biopsy?	No
a) How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?	n/a
b) Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?	n/a
What is the woman's race/ethnicity?	White

Tab. 2 5-Jahres-Risiko, an Brustkrebs zu erkranken: Beispiel 2.

5 Year Risk	
▶ This woman (age 65)	3.6%
▶ Average woman (age 65)	2%
Explanation	
Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over the next 5 years is 3.6% compared to a risk of 2% for a woman of the same age and race/ethnicity. This calculation also means that the woman's risk of NOT getting breast cancer over the next 5 years is 96.4%.	
Lifetime Risk	
▶ This woman (to age 90)	13.1%
▶ Average woman (to age 90)	7.8%
Explanation	
Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over her lifetime (to age 90) is 13.1% compared to a risk of 7.8% for a woman of the same age and race/ethnicity.	
These results are based upon the following answers:	
Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)?	No
What is the woman's age?	65
What was the woman's age at the time of her first menstrual period?	7 to 11
What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?	No births
How many of the woman's first-degree relatives – mother, sisters, and/or daughters – have had breast cancer?	1
Has the woman ever had a breast biopsy?	No
a) How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?	n/a
b) Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?	n/a
What is the woman's race/ethnicity?	White

duzierten bei prämenopausalen Frauen mit einem Gail-Score ab 1,7% das Brustkrebsrisiko in 5 Jahren um 49% (absolut: 21,4 Fälle weniger pro 1000 Frauen) [2].

Nach weiteren 7 Jahren Follow-up lag die Risikoreduktion bei 43% [3]. Neuere Untersuchungen konnten ähnlich positive Ergebnisse nur für Östrogenrezeptor-po-

sitive Tumoren bestätigen [4], eine Reihe anderer Studien sahen nur schwache primärpräventive Effekte. Die Nutzen-Risiko-Bewertung von Tamoxifen für präme-

nopausale Frauen durch das „National Comprehensive Cancer Network“ fällt insgesamt positiv aus. Dennoch entscheiden sich nur 4% der Frauen, für die eine Prävention mit Tamoxifen infrage käme, tatsächlich für die Therapie [5]. Bisher ist die optimale Dauer der Therapie nicht geklärt. Die „Number needed to treat“ (NNT) nach 5 Jahren beträgt 95; das heißt, 95 Frauen müssten mit Tamoxifen behandelt werden, um einen Fall von Brustkrebs zu verhindern. Unabhängig von Art und Dauer einer medikamentösen Primärprävention gilt, dass betroffene Frauen nach wie vor engmaschig (jährlich) mammografisch kontrolliert werden müssen und dass ein sorgfältiges Monitoring bezüglich aller zu erwartenden unerwünschten Wirkungen stattfinden muss. Raloxifen ist in der Primärprävention ausschließlich für postmenopausale Frauen geeignet. In der MORE-Studie [6] reduzierte Raloxifen das Risiko eines invasiven Mammakarzinoms gegenüber Placebo um 76%; dies ist vor allem der Abnahme Östrogenrezeptor-positiver Tumoren zu verdanken, der Effekt auf Östrogenrezeptor-negative Karzinome war gering (Risikoreduktion 12%). Die NNT betrug 126. Ein Update der MORE-Studie (CORE-Studie [7]) kam nach insgesamt 8 Jahren Follow-up zu folgenden Resultaten: Reduktion des Risikos von invasivem Brustkrebs um 66% (wenn Östrogenrezeptor-positiv: 76%). Ein direkter Vergleich von Raloxifen und Tamoxifen erfolgte in den NSABP-STAR-Studien [8,9]. Nach 8 Jahren erscheint Raloxifen etwas weniger effektiv, vor allem in der Verhinderung invasiver Karzinome als Tamoxifen. Thromboembolische Ereignisse waren allerdings unter Raloxifen deutlich seltener.

Unerwünschte Wirkungen

Bei postmenopausalen Frauen hängt die Nutzen-Risiko-Bewertung von Tamoxifen und Raloxifen von Faktoren wie Alter, stattgehabte Hysterektomie und Komorbiditäten ab. Eine äußerst umfangreiche statistische Untersuchung zur Nettobilanz der Chemoprävention hinsichtlich der Häufigkeit lebensbedrohlicher Erkrankungen (neben Brustkrebs beispielsweise Lungenembolie, Endometriumkarzinom, Apoplex) bei unterschiedlichem Risikoprofil der Patientinnen haben kürzlich Freedman und Mitarbeiter vorgelegt [10]; die Details würden den Rahmen dieser Übersicht sprengen, die Studie mit zahlreichen Risikotabellen ist aber im Internet als Volltext frei zugänglich. Bei der Beurteilung der Nutzen-Risiko-Relation sind

unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen zu beachten. Bekannte unerwünschte Wirkungen von Raloxifen sind Hitzewallungen, grippeähnliche Symptome mit Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe und periphere Ödeme. Tiefe Venenthrombosen treten gehäuft auf (0,7% unter Raloxifen, 0,2% unter Placebo in der MORE-Studie), ebenso Lungenembolien (0,3 vs. 0,1%). Im Gegensatz zu Tamoxifen steigt das Risiko für ein Endometriumkarzinom unter Raloxifen nicht. Frauen, die nicht hysterektomiert sind, werden sich daher möglicherweise eher für Raloxifen entscheiden. Hitzewallungen treten unter Tamoxifen in 81% und unter Placebo in 69% auf. In der STAR-Studie waren Hitzewallungen unter Tamoxifen häufiger als unter Raloxifen. Bei Tamoxifen ist von einem erhöhten Endometriumkarzinom-Risiko auszugehen (2,2 Fälle pro 1000 Frauenjahre unter Tamoxifen, 0,71 unter Placebo; Herstellerangabe). Auch die Katarakthäufigkeit steigt leicht an. Das Thromboembolierisiko ist deutlich erhöht [11, 12]. Schlaganfälle treten unter Raloxifen und Tamoxifen vergleichbar häufig auf.

Aromatasehemmer

Aromataseinhibitoren reduzieren den Plasma-Östrogenspiegel um rund 90%. Aufgrund ihrer Bedeutung für die Reduktion von Rezidiven in der adjuvanten Therapie liegt eine relevante Wirkung in der Primärprävention nahe. Die Ergebnisse einer großen randomisierten placebokontrollierten Studie mit Exemestan erschienen 2011 [13]. Die jährliche Inzidenz invasiver Mammakarzinome sank für postmenopausale Frauen mit moderat erhöhtem Risiko (Gail-Score im Mittel 2,3%) unter Exemestanbehandlung von 0,55 auf 0,19%; das entspricht einer relativen Risikominderung um 65%. Die NNT nach 3 Jahren betrug 94. Unerwünschte Wirkungen traten in der Interventionsgruppe in 88% auf, in der Kontrollgruppe in 85%. Das sind erste Hinweise, dass Aromatasehemmer eine günstigere Nutzen-Risiko-Relation haben könnten als Tamoxifen und Raloxifen.

Antidiabetika

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Metformin die maligne Zellproliferation hemmt [14]. Krebspatienten, deren Diabetes mit Metformin behandelt wurde, zeigten eine verminderte krebsspezifische Sterblichkeit [15]. Verlässliche Empfehlungen zu einem Einsatz von Antidiabetika in der Primärprävention sind zurzeit nicht möglich.

Nichtsteroidale Antirheumatika, COX-1- und -2-Inhibitoren

Die Datenlage zur Effektivität von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Coxiben, Acetylsalicylsäure (ASS) oder Ibuprofen ist widersprüchlich. Eine Metaanalyse von Zhao und Mitarbeitern aus dem Jahr 2009 zeigte eine relative Senkung des Karzinomrisikos um rund 9% unter ASS und rund 19% unter Ibuprofen, wobei nur knapp Signifikanzniveau erreicht wurde [16]. Die Datenlage gibt es angesichts der häufigen unerwünschten Wirkungen der NSAR zurzeit nicht her, gesunden Frauen solche Arzneimittel zur Primärprävention zu empfehlen. Erst kürzlich wurde das nicht unbeträchtliche Risiko gastrointestinaler Blutungen unter Dauertherapie mit ASS bestätigt (eine relevante Blutung pro 73 therapierten Patienten) [17]. Anders erscheint die Situation in der Sekundärprävention, im Sinne einer adjuvanten Therapie. Hier zeigte sich im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie unter Einnahme von niedrig dosiertem ASS eine beträchtliche Senkung der brustkrebsbedingten Mortalität um bis zu 70%; gemessen an Effektivität und Risiken herkömmlicher adjuvanter Therapien verdient dieser Ansatz sicher weitere Aufmerksamkeit [18].

Bilaterale totale Mastektomie

Das Lebenszeitrisko für Frauen mit BRCA-1- bzw. -2-Mutationen wird auf 56–84% geschätzt. Die bilaterale Mastektomie reduziert das Risiko bei Frauen mit hoher familiärer Belastung oder BRCA-Mutation um 90% [19,20]. Die NNT liegt bei 6, es müssen also 6 Frauen mastektomiert werden, um einen Fall von Brustkrebs zu verhindern [21]. Psychische Belastung, Körperbildstörungen und Partnerschaftsprobleme können auftreten. Sofern eine betroffene Frau die Mastektomie wünscht, sollte sie auf die Möglichkeit des unmittelbaren Wiederaufbaus der Brust hingewiesen werden.

Lebensstil

Vor fast 10 Jahren sprach das amerikanische „National Cancer Institute“ erstmals von der Notwendigkeit, aussagekräftige Studien durchzuführen, die die Rolle von Bewegung, Ernährung und Gewichtskontrolle für Prävention und Prognose von Krebserkrankungen beleuchten [22]. Zahlreiche retrospektive und epidemiologische Studien haben gezeigt, dass es Risikofaktoren für die Entstehung eines Mam-



Symbolbild, Quelle: Thieme Verlagsgruppe, Fotograf: B. Widmann.

makarzinoms gibt, die durch den persönlichen Lebensstil beeinflussbar sind. Ein Bericht des „World Cancer Research Fund“ über diese Zusammenhänge im Jahr 2007 führte zur Durchführung weiterer relevanter, auch prospektiver Studien, von denen erste Ergebnisse vorliegen [23]. Es wird geschätzt, dass in Deutschland allein durch eine weitere Eingrenzung der Hormonersatztherapie und eine Steigerung der durchschnittlichen körperlichen Aktivität die Inzidenz des postmenopausalen, insbesondere des HR-positiven Mammakarzinoms um fast 30% gesenkt werden könnte [24].

Übergewicht

Adipositas stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung und die Prognose des Mammakarzinoms dar; dies gilt insbesondere für postmenopausale Frauen [25]. Postmenopausale Frauen, die seit ihrem 18. Lebensjahr mindestens 25 kg zugenommen haben, haben ein um 45% erhöhtes Brustkrebsrisiko [26]. Ursächlich sind hier u. a. eine vermehrte Östrogenbildung im Fettgewebe, bestimmte Adipokine und eine begleitende Insulinresistenz. Tatsächlich ist Typ-2-Diabetes mit einem höheren Brustkrebsrisiko vergesellschaftet [27]. Die Rolle von Insulin bei der Krebsentstehung ist Gegenstand neuerer Studien [28,29], auch die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (Insulin-like Growth Factors, IGF) als endokrine Mediatoren des Wachstumshormons stehen zurzeit im wissenschaftlichen Fokus.



Symbolbild, Quelle: istockphoto, Fotograf: Michel de Nijs.

Es gibt vermutlich eine Vielzahl endokriner Faktoren im Zusammenhang mit Übergewicht und Metabolischem Syndrom, die das Tumorstadium fördern. Alle Maßnahmen, die gegen das Metabolische Syndrom gerichtet sind, u. a. Gewichtsabnahme, Bewegung, Begrenzung der Kalorien- und Kohlenhydratzufuhr, antidiabetische Arzneimittel (siehe dort) sind daher gleichzeitig auch Präventivmaßnahmen gegen das Mammakarzinom.

Eine präventiv wirksame Gewichtsabnahme bei Übergewicht sollte mindestens 10% des Ausgangsgewichts betragen, dies ist allerdings bisher ein Schätzwert [30].

Bewegung

Körperliche Aktivität (Sport und Alltagsaktivitäten) senkt das Krebsrisiko über verschiedene Mechanismen, u. a. durch eine Reduzierung der Östrogen-, Glukose-, Insulin- und IGF-1-Spiegel [31]. Eine Vielzahl epidemiologischer Studien legt eine Minderung des Mammakarzinomrisikos um ca. 25% gegenüber körperlich inaktiven Frauen nahe, wenn wöchentlich 10–15 MET (siehe Kasten) an körperlicher Aktivität erbracht werden [32].

Bewegung ist nicht nur effektiv in der Primärprävention, sondern hat auch Einfluss auf die Prognose von Mammakarzinompatientinnen. Bei Frauen, die nach einer Brustkrebserkrankung körperlich aktiv wurden (entsprechend 2–3 Stunden Wal-

king pro Woche), war die Mortalität um 45% geringer als bei Frauen, die auch nach der Krebserkrankung körperlich inaktiv blieben [33]. In einer großen prospektiven Untersuchung etablierten Michelle Holmes und Mitarbeiter eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von sportlicher Aktivität und Brustkrebssterblichkeit [34]. Verglichen mit körperlich inaktiven Frauen sank das relative Mortalitätsrisiko auf 80% bei wöchentlich 3–9 MET, auf 50% bei 9–15 MET und auf rund 60% bei darüber liegenden Belastungen. Eine optimale sportliche Aktivität hinsichtlich der Prognose von Brustkrebspatientinnen stellen also 3–5 Stunden Walking pro Woche (oder entsprechende Belastungen) dar.

Ernährung

Den Einfluss einzelner Komponenten der Ernährung auf die Karzinomentstehung zu erfassen, ist methodisch schwierig. Zunehmend wird daher ein bestimmtes Ernährungsmuster (z. B. mediterrane Kost) als Kriterium herangezogen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 zeigte hinsichtlich der Prävention einen Trend zugunsten einer Ernährung, in der Obst, Gemüse, Geflügel, Fisch, fettarme Milchprodukte und Vollkornprodukte überwiegen, im Vergleich zu einer Ernährung, die reich an rotem Fleisch, fetten Milchprodukten und schnell verwertbaren Kohlenhydraten ist [35]. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass Personen, die auf eine „gesunde“ Ernährung achten, in der Regel auch weniger rauchen, weniger Alkohol trinken und sich mehr bewegen. Eine große Interven-

Metabolisches Äquivalent (MET)

MET ist ein Maß für die Intensität körperlicher Belastung. Ein MET entspricht einem Kalorienverbrauch von 1 kcal pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde. Bei 3–6 MET spricht man von moderater, darüber von intensiver körperlicher Aktivität. Einige Beispiele:

- 1 MET = ruhiges Sitzen
- 2,5 MET = leichte Hausarbeit
- 3 MET = zügiges Gehen
- 4 MET = Gartenarbeit
- 6 MET = mäßig schnelles Joggen
- 7 MET = Schwimmen, langsam
- 8 MET = Rad fahren (25 km/h)
- 11 MET = schnelles Joggen, schnelles Schwimmen

tionsstudie der „Women’s Health Initiative“ zeigte, bei allerdings geringer Compliance der Interventionsgruppe, eine geringe, nicht signifikante Senkung des Karzinomrisikos durch Reduzierung des Fettkonsums [36]. Diskutiert wird ein protektiver Effekt von Vitamin D [37]. Die Datenlage ist hier aber noch zu inkonsistent, um Empfehlungen für die Primärprävention aussprechen zu können [38].

Alkoholkonsum

Alkohol begünstigt die Entstehung von Mammakarzinomen genauso wie von zahlreichen anderen malignen Tumoren. Als Faustregel kann gelten, dass 10 g Alkohol pro Tag das relative Brustkrebsrisiko um rund 10% steigern [23]. 1–2 Drinks pro Tag sind mit einer rund 30%igen Steigerung des Brustkrebsrisikos verbunden [39]. Frauen sollten, neben vielen anderen gesundheitlichen Aspekten, auch aus diesem Grund maximal 100 ml Wein oder 200 ml Bier pro Tag trinken.

Rauchen

Rauchen galt lange Zeit als protektiv hinsichtlich des Mammakarzinoms, da Raucherinnen weniger Östrogene bilden. Dies trifft jedoch nicht für prämenopausale Frauen zu, wie eine prospektive Kohortenstudie im Rahmen der großen „Nurses’ Health Study“ aus dem Jahr 2011 zeigte [40]. Je jünger die Frauen waren, je länger und je mehr sie rauchten, umso größer war ihr Karzinomrisiko. Dies galt insbesondere, wenn Frauen bereits vor der Geburt des 1. Kindes rauchten, ihr relatives Mammakarzinomrisiko stieg nach 20 Jahren (bei einer Packung pro Tag) um 18%.

Begrenzung der Hormonersatztherapie

Seit der Publikation der großen WHI (Women’s-Health-Initiative-)Studie 2002, kurz darauf gefolgt von der britischen „Million Women Study“, gilt als gesichert, dass die auch zuvor schon bekannte Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie bei postmenopausalen Frauen nicht durch eine Minderung des kardiovaskulären Risikos kompensiert wird [41, 42]. Roussow und Mitarbeiter fanden für die Kombinationstherapie eine relative Risikoerhöhung von 26%, allerdings nicht bei alleiniger Östrogentherapie bei hysterektomierten Frauen [41]. Im Gegensatz



Symbolbild, Quelle: Fotolia, Fotograf: R. Neumann.

dazu zeigte sich in der „Million Women Study“ und in der „Nurses’ Health Study“ auch für die alleinige Östrogentherapie ein erhöhtes Risiko (Risikosteigerung 30 bzw. 43%) [43]. Die Risiken einer Hormonersatztherapie müssen gegen den Nutzen, insbesondere bei der Linderung vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen) abgewogen werden; generell gilt, dass wegen des erhöhten Brustkrebsrisikos, das mit der Hormonersatztherapie verbunden ist, diese so kurz und so niedrig dosiert wie möglich durchgeführt werden soll.

Literatur

- 1 Bevers TB *et al.* Breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 1112–1146
- 2 Fisher B *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–1388
- 3 Fisher B *et al.* Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652–1662
- 4 Powles TJ *et al.* Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 283–290
- 5 Ropka ME *et al.* Patient decisions about breast cancer chemoprevention. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3090–3095
- 6 Cummings SR *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197
- 7 Martino S *et al.* Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–1761
- 8 Vogel VG *et al.* Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 2006; 295: 2727–2741

- 9 Vogel VG *et al.* Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 696–706
- 10 Freedman AN *et al.* Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2327–2333
- 11 Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a metaanalysis. *Neurology* 2004; 63: 1230–1233
- 12 Braithwaite RS *et al.* Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 937–947
- 13 Goss PE *et al.* Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381–2391
- 14 Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 1060–1065
- 15 Landman GW *et al.* Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 322–326; *Engl J Med* 1999; 340: 1837–1839

Weiterführende Literatur bei den Autoren.



Korrespondenz

Dr. med.
Sabine Thor-Wiedemann
Medizinpresse, Weingarten
thorwied@t-online.de