

Was kann Brustkrebs verhindern?

Endogene und exogene Hormonwirkungen in der Diskussion

Der Prävention des Mammakarzinoms war auf der diesjährigen St. Galler Krebspräventionskonferenz ein wichtiger Abschnitt gewidmet. Namhafte Experten aus den USA und Grossbritannien erläuterten das aktuelle Wissen über die Schutzwirkung der ersten Schwangerschaft in jungem mütterlichem Alter sowie des prä- und auch postmenopausalen Östrogenentzugs bei Hochrisikopatientinnen in der Primär- und Sekundärprävention.

BÄRBEL HIRRLÉ

Die endokrine Wirkung der Schwangerschaft, die ovarielle Ablation und die präventive Gabe von Tamoxifen, Aromatasehemmern und SERM (v.a. Raloxifen) in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien standen im Fokus der Experten, die fragten, wodurch ein hohes Brustkrebsrisiko verringert werden kann.

Präventivwirkung frühe Schwangerschaft

Wie Prof. Irma Russo, Philadelphia/USA, erklärte, hinterlässt eine Schwangerschaft junger Frauen (vor dem 35. Lebensjahr) bleibende Genomveränderungen im Brustgewebe. Diese «Signatur» verringert die Anfälligkeit dieses Organs für «endocrine related cancer» um etwa die Hälfte, wie Russo in einer experimentellen Untersuchung herausfand. Sie erklärte das Modell und das Vorgehen in ihrer Untersuchung wie folgt: Die Brust erfährt bekanntermassen ihre maximale Entwicklung während einer ersten Schwangerschaft und Laktationszeit. Nach der Menopause bildet sie sich bei allen Frauen zurück, unabhängig davon, ob sie schwanger gewesen sind oder nicht, und enthält dann lobuläre Strukturen, welche als Lobuli (Lob.) 1 bezeichnet werden. Hier sind nach Russos Erkenntnissen zwei unterschiedliche Entwicklungsprozesse erkennbar: Die Lob. 1, welche in der Brust von Frauen gefunden wurden, die nicht schwanger gewesen waren und später an Brustkrebs erkrankt sind, haben nie einen Differenzierungsprozess durchlaufen. Sie enthielten hochgradig epitheliale Zellen,

welche Ziele für Karzinogene und damit empfindlich für die neoplastische Transformation sind (so genannte Stammzellen 1). Die Lob. 1 hingegen in der Brust postmenopausaler Frauen, welche in jungen Jahren eine Schwangerschaft ausgetragen hatten und zum Untersuchungszeitpunkt keine Mammaphathologie aufwiesen, bestanden aus einer epithelialen Zellpopulation, die sich gegenüber einer neoplastischen Transformation refraktär verhält (so genannte Stammzellen 2). Der Grad der Differenzierung von Stammzelle 1 zu Stammzelle 2, durch die frühe und voll ausgetragene Schwangerschaft hervorgerufen, scheint laut Russo für den Schutzmechanismus verantwortlich zu sein. Auch wenn zum genaueren Verständnis der Rolle der Stammzellen und der Interaktion mit Genen, die für die «Signatur» ausschlaggebend sind, noch weitere Untersuchungen notwendig sind, kann die These postuliert werden, dass ein kurzzeitig verabreichtes HCG (human chorionic gonadotropine) an Hochrisikofrauen (in gleicher Weise wie eine Schwangerschaft) brustkrebsprotektive Wirkung hat (I. Russo: A New Paradigm in Breast Cancer Prevention. European Journal of Cancer Supplements 2006; 1 [4] S 29: 32 sowie dies.: Clin. Cancer Res. 2005; 11 [2PT 2]: 931s–6s.)

Östrogenentzug bei Hochrisikopatientinnen

Prof. Anthony Howel, Manchester, Grossbritannien, zeigte die Bedeutung der frühen Hemmung der Östrogen- und

auch der Wachstumsfaktorproduktion bei Risikopatientinnen für Mammakarzinom auf. Seine These schliesst sich an bisherige Beobachtungen, vor allem: Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die ovarielle Ablation (OA) etwa im Alter von 40 Jahren die nachfolgende Brustkrebsinzidenz ungefähr halbiert, und dass die Risikoreduktion umso höher ist, je früher die Ablation erfolgt. Bei BRCA-1-Gen-Trägerinnen, welche vor allem Östrogenrezeptor (ER-) negative Tumoren entwickeln, wirkt die Prävention vermutlich via Präkursor-Brustläsion, welche ER-positiv ist. Ferner legen die grossen Studien mit Aromatasehemmern und Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen nahe (ATAC, IES, BIG 1-98, EBCTCG), dass kontralateraler Brustkrebs durch die Aromatasehemmer-Gabe zu 70 bis 80 Prozent verringert werden kann, verglichen mit Placebo (bereits zu 50% unter Tamoxifen). Zwei randomisierte, internationale Studien zur Untersuchung der Primärprävention durch Aromatasehemmer bei postmenopausalen Risikopatientinnen laufen zurzeit mit jeweils 6000 respektive 5000 Frauen: In der IBIS-II-Studie wird Anastrozol mit Placebo, in der MA-3-Studie Exemestan mit Placebo über mehrere Jahre verglichen, und zwar nicht nur bezüglich der Tumorprävention, sondern auch hinsichtlich der Wirkung auf die Knochendichte, die kognitive Funktion sowie weiterer Parameter. Auch wenn eine deutlichere Präventivwirkung als unter Placebo und Tamoxifen erwartet wird, stehen jetzt schon Restfragen offen wie



In St. Gallen werden alle zwei Jahre auf internationaler Ebene Expertendiskussionen über aktuelle Grundlagenforschung der Tumörprävention geführt.

die, warum nicht alle Brustkrebsfälle durch die Aromatasehemmer verhindert sind.

Interessant erscheinen nach Howels Ausführungen schliesslich experimentelle Daten, welche zeigen, dass bestimmte Veränderungen den Lobuli ermöglichen, in einem niedrigen Östrogenmilieu zu proliferieren. Diese schliessen einen Anstieg der ER-positiven Zellen und einen Verlust der Trennung zwischen ER-positiven und proliferierenden Zellen und dem Mangel an suppressivem TGF- β (= Transforming Growth Factor beta) ein. Eine Resistenz der ovariellen Ablation und der Aromatasehemmer kann auf einen Verlust der Östrogenrezeptoren oder ihrer Aktivierung via Membran und Funktion der Wachstumsfaktoren zurückzuführen sein, wie dies bei Tumoren in Niedrig-Östrogen-Milieu zu beobachten ist. Neben der Östrogensuppression wären also auch Wachstumsfaktoren zu hemmen.

Endokrine Prävention mit SERM oder Aromatasehemmer

Prof. Trevor Powles, London, zeigte auf, dass nach jüngsten Resultaten von Adjuvanz- und Präventivstudien selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) und Aromatasehemmer eine Prävention

von Brustkrebs erreichen können unter tolerierbaren Nebenwirkungen. Tamoxifen, mit dem zwar schon vor Jahren in grossen Studien an insgesamt 25 000 gesunden Hochrisikofrauen eine Präventivwirkung für Brustkrebs um fast 40 Prozent nachgewiesen wurde, kann wegen nicht akzeptabler Begleitwirkungen nicht mehr empfohlen werden: Durch das induzierte erhöhte Risiko für Endometriumkarzinom, venösen Thrombo-Embolismus, vasomotorische Symptome und Katarakte ergibt sich kein wirklicher klinischer Nutzen durch Tamoxifen.

Dagegen hat sich die Gabe des SERM Raloxifen als wirksamer und weniger toxisch erwiesen. Anders als Tamoxifen wirkt Raloxifen nicht als Östrogen auf das Endometrium und erhöht somit nicht das Karzinomrisiko. Wie die MORE-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose gezeigt hat, reduzierte die Substanz nicht nur das Knochenfrakturrisiko und die Zahl der Myokardinfarkte, sondern auch deutlich das Risiko für Mammakarzinom. Die Fortsetzung der Raloxifen-Therapie über vier weitere Jahre in der CORE-Studie bestätigte das Ergebnis, sodass eine weitere Studie (RUTH) gleich angeschlossen wurde, in der neben dem Infarktrisiko auch das Brustkrebsrisiko unter der Raloxifen-Behandlung untersucht wird. Daneben werden weitere SERM wie Lasofoxifen und Arzoxifen in verschiedenen Studien gegenwärtig untersucht, wobei Brustkrebs primärer Endpunkt darstellt.

Die drei Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan haben bereits ihre Wirkung in der Prävention kontralateralen Brustkrebses in mehreren Studien gezeigt. Es werde in Expertenkreisen nach Abschluss der grossen Präventivstudien davon ausgegangen, dass diese Aromatasehemmer auch in der Primärprävention bei Risikofrauen künftig eingesetzt würden, so Powles. Interessant wäre ein direkter Vergleich von Aromatasehemmern und SERM in künftigen klinischen Studien zur Evaluierung des Präventivpotenzials, so der Referent weiter.

■

Bärbel Hirrlle

Quelle:

4th International Conference of Cancer Prevention 2006, St. Gallen, 16. bis 18. Februar 2006.

European Journal of Cancer Supplements 2006; (4) S 29: 32–34.