

Chemoprävention bei erhöhtem Brustkrebsrisiko

Die prophylaktische Behandlung im Rahmen von Studien

Die primäre Prävention von Brustkrebs erscheint in Anbetracht der Häufigkeit und Folgeschwere dieses Leidens fast wie ein Wunschtraum. In Praxis und Forschung werden heute tatsächlich grosse Anstrengungen unternommen, präventive Konzepte voranzutreiben. Allgemeine Empfehlungen zur Gewichtskontrolle und Bewegung sind sehr sinnvoll, garantieren aber keinen Schutz. Weiter vorangeschritten ist hingegen die medikamentöse Chemoprävention, bei der mehrere Studien darauf hinweisen, dass ein erhöhtes Brustkrebsrisiko gesenkt werden kann.

AGNES GLAUS, BARBARA BOLLIGER, HANS-JÖRG SENN

Mehrere Studien bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko haben darauf hingewiesen, dass die medikamentöse Intervention die Karzinomentwicklung verhindern kann. Allerdings sind noch viele Fragen offen, vor allem bezüglich des optimalen Vorgehens und der endgültigen Resultate (insbesondere der Mortalitätsenkung).

Dilemma Präventionstherapie als Vorsorgeoption

Inspiriert durch die positiven Resultate der endokrinen, adjuvanten Behandlung von Brustkrebspatientinnen wurde in den USA vor bald zwei Jahrzehnten die Idee geboren, Antihormone auch in der Brustkrebsprävention anzuwenden. Diese Strategie wurde inzwischen laufend weiterentwickelt. Frauen mit erhöhtem Risiko wurden dabei aufgrund ihrer Familiengeschichte, des Alters oder einer präinvasiven Brustläsion präventiv mit Tamoxifen im Rahmen von Studien behandelt.

Mittlerweile ist die Chemoprävention – zumindest in den USA, in Australien und in einigen europäischen Ländern (vor allem England) – zu einer Vorsorgeoption für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko geworden. Dennoch ist es zu früh, diese Frauen ausserhalb von Studien mit Antiöstrogenen zu behandeln, denn die Evaluation der Wirkungen und Nebenwirkungen in der Prävention erfordert noch mehr Langzeitdaten. Auch ist derzeit noch unsicher, bei welchem Brustkrebsrisiko-Grad eine solch einschneidende, jahrelange prophylaktische Behandlung bei (noch) gesunden Frauen vertretbar ist. Dazu kommt, dass das

Risiko-Assessment noch nicht als ein allgemein zugängliches Instrument für Routineuntersuchungen angeboten wird. In einer amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass nur ein Viertel der Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko ein realistisches Risiko-Assessment erfährt (1). Eine europäische Studie ergab, dass nur ein Fünftel der Frauen mit erhöhtem Risiko über die Möglichkeit der vielversprechenden Primärprävention von Brustkrebs mittels Antihormonen informiert wird (2). Diese Fakten unterstreichen die *Notwendigkeit der Entwicklung einer fachgerechten Krebspräventions-Beratung* als neue Subdisziplin im interdisziplinären onkologischen Angebot für die Praxis.

Studien mit Tamoxifen und Raloxifen

Eine chemopräventive Massnahme wird heute in Erwägung gezogen, wenn das Risiko durch familiär gehäuftes Vorkommen von Brustkrebs deutlich erhöht und/oder wenn eine BRCA-1- oder -2-Genmutation nachgewiesen ist. In der amerikanischen *randomisierten Brustkrebs-Präventionsstudie NSABP-P1* nahmen Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko – erfasst durch das Gail-Assessment-Modell – während fünf Jahren das Antiöstrogen *Tamoxifen* ein. Dabei wurde festgestellt, dass das Vorkommen von Brustkrebs während der folgenden acht bis neun Jahre um 43% gesenkt werden konnte (3). Die Wahl von Tamoxifen als präventiv wirksames Medikament basierte auf der jahrzehntelangen Beobachtung, dass an Brustkrebs erkrankte Frauen durch die postoperative (adjuvante) Tamoxifen-Therapie deutlich weniger

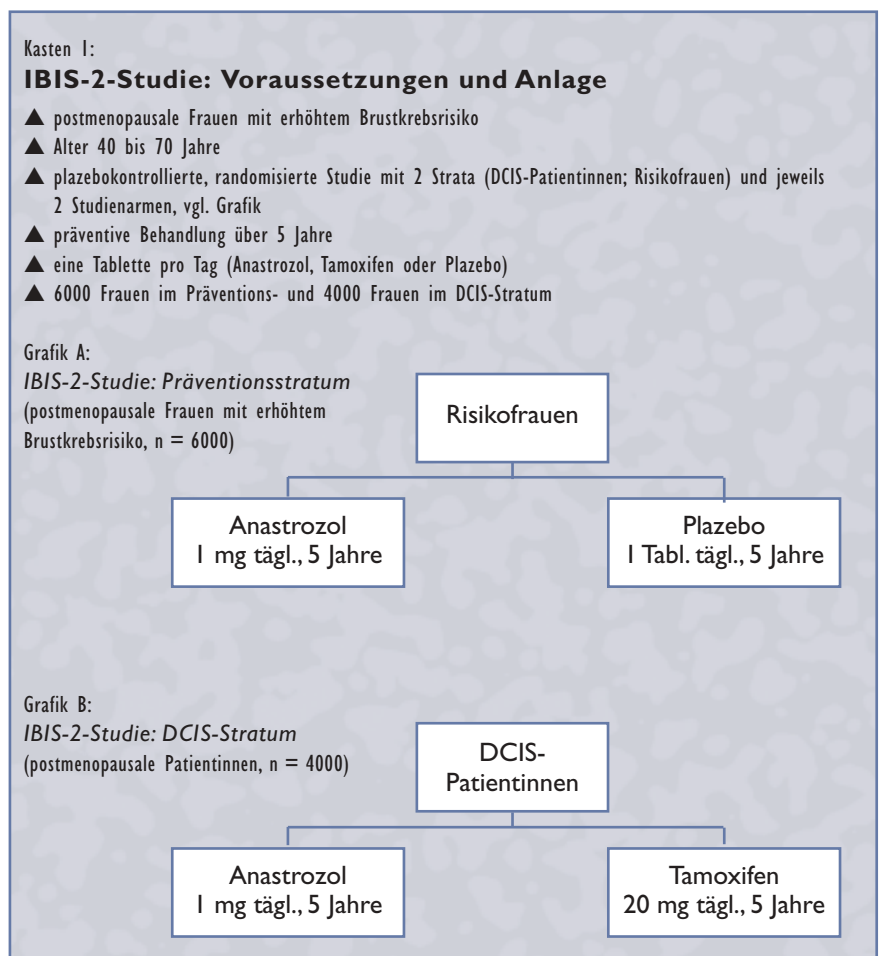
Zweitumore in der gegenseitigen Brust entwickelten als die Frauen ohne diese adjuvante Behandlung.

Tamoxifen ist ein «selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator» (SERM), der sich an die Östrogenrezeptoren auf der Tumorzelloberfläche bindet und je nach Organ agonistisch (d.h. mit östrogenähnlicher Wirkung, dies in Knochen, Leber, Uterus) oder antagonistisch (d.h. mit antiöstrogener Wirkung, dies in der Brust) agiert (4). Unter jahrelanger Tamoxifen-Therapie sind ein erhöhtes Risiko für Endometrium-Karzinome und Thrombosen sowie subjektive Nebenwirkungen (Hormonentzugs-Erscheinungen) beobachtet worden (z.B. Wallungen, Schweissausbrüche, Schlafstörungen, Gewichtszunahme).

Mehrere Forschergruppen arbeiten inzwischen aufgrund dieser «chemopräventiven Erfolgsgeschichte» weiter an der Strategie der antihormonellen Prävention des Mammakarzinoms, auch bei Frauen mit BRCA-1-/2-Genmutationen. Auch wenn noch nicht sicher bekannt ist, wie gross der Vorteil von Anti-östrogenen in der Primärprävention bei dieser Klientel ist – es konnte festgestellt werden: Die adjuvante Tamoxifen-Therapie senkt das Risiko eines kontralateralen Brustkrebses auch bei Frauen mit Mammakarzinom und BRCA-1-/2-Genmutationen (5).

Eine weitere grosse, inzwischen abgeschlossene Brustkrebspräventionsstudie in den USA ist die *STAR-Studie*, in welcher Tamoxifen bezüglich der Senkung der Brustkrebsinzidenz mit *Raloxifen* verglichen wurde. Raloxifen, ebenfalls ein SERM, zeigte eine ähnliche Wirkung (ausser bei DCIS) wie Tamoxifen, dabei kam es aber weniger zu sekundären Endometriumkarzinomen und Thrombose-Komplikationen. Raloxifen wurde primär bei Osteoporosepatienten zur Prophylaxe von Knochenfrakturen eingesetzt und wurde bis dahin weder in der Therapie noch in der Prävention von Brustkrebs getestet (6). Es ist deshalb weder zur Behandlung noch zur Prävention von Brustkrebs zugelassen, auch nicht in den USA (im Gegensatz zu Tamoxifen).

Tamoxifen wurde noch in weiteren Präventionsstudien angewandt und ist derzeit die in der Brustkrebsprävention am intensivsten geprüfte Substanz. Die bedeutende europäische Brustkrebs-



präventionsstudie *IBIS-1* (International Breast Cancer Intervention Study 1) untersuchte Tamoxifen versus Plazebo bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Die Brustkrebsinzidenz konnte bei diesen Frauen, im mittleren Alter von 51 Jahren, ähnlich wie in der amerikanischen NSABP-P1-Studie, um zirka 40% gesenkt werden (7). Dieser Erfolg war aber leider «getrübt» durch subjektive Nebenwirkungen sowie vereinzelte lebensbedrohliche Komplikationen wie Lungenembolien. Mittlerweile ist – auch in den USA – bekannt, dass in einer Präventionsberatung fast die Hälfte der Frauen Tamoxifen als prophylaktisches Medikament gegen Brustkrebs ablehnen, weil sie Bedenken wegen der Nebenwirkungen haben (8).

Es ist deshalb nahe liegend, dass nach vergleichbar gut wirksamen, jedoch verträglicheren Substanzen gesucht werden muss. Dies war auch die Grundlage für die Entwicklung der aktuell in Europa und in Australien laufenden IBIS-2-Studie (International Breast Cancer Intervention Study 2).

Die laufende IBIS-2-Studie mit Anastrozol und Tamoxifen

Die IBIS-2-Studie mit Studienzentrale in London/UK läuft seit zwei Jahren und ist auch offen für postmenopausale Risikofrauen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Sie verfügt über zwei Behandlungsstrata: eines für postmenopausale Frauen mit einem erhöhten familiären oder bildgebenden Brustkrebsrisiko (erhöhte Brustdichte) und eines für Frauen mit neu diagnostiziertem und operativ saniertem duktalem Carcinoma in situ (DCIS).

Im Studienstratum für postmenopausale Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko werden Frauen in primärpräventiver Absicht mit dem Aromatasehemmer Anastrozol (1 mg pro Tag über 5 Jahre) beziehungsweise Plazebo behandelt. Ziel ist festzustellen, ob die Brustkrebsinzidenz durch Anastrozol gesenkt werden kann. Weiterhin wird gefragt, welche Nebenwirkungen oder Komplikationen dabei zu verzeichnen sind. Voraussetzun-

gen und Anlage der IBIS-2-Präventionsstudie sind im **Kasten 1** zusammengefasst. Für die Rekrutierung der Probandinnen wird das Risiko mittels detailliert vorgegebener Kriterien bei verschiedenen Alterskategorien erhoben. Neben der Anzahl erkrankter Angehöriger mit Brust- und Ovarialkarzinom spielen auch deren Erkrankungsalter sowie weitere Risikofaktoren wie Kinderlosigkeit, späte Erstgeburt und eine hohe Brustdicke eine Rolle. Die IBIS-2-Studie läuft bis 2010, und es ist geplant, 6000 Risikofrauen einzuschliessen. Detaillierte Informationen zur Studie sind im Internet unter www.ibis-trials.com einsehbar. Das Studienstratum für (operativ sanierte und evtl. nachbestrahlte) DCIS-Frauen richtet sich ebenfalls an postmenopausale Frauen. In diesem Stratum ist der Einschluss von 4000 Frauen mit neu diagnostiziertem DCIS in zwei Studienarmen vorgesehen. Hier werden die Wirkungen von Tamoxifen versus die von Anastrozol während jeweils fünf Jahren untersucht. Hierdurch sollen neue Erkenntnisse in die – bis heute ungeklärte – Nachbehandlung der Patientinnen mit DCIS gewonnen werden.

Grundlagen und erste Zwischenresultate

Aromatase-Inhibitoren (AI) unterdrücken erfolgreich die Bildung von Östradiol bei postmenopausalen Frauen. Die Wirkung der Östrogendeprivation an der Brust ist nicht geklärt, aber es wird angenommen, dass die AI auf die hyperplastischen, vergrösserten Einheiten (HELUSs) sowie fortgeschrittenere präneoplastische Lä-

sionen einwirken (9). Vorgängige adjuvante Therapiestudien bei Frauen mit operiertem Brustkrebs haben gezeigt, dass es unter der Behandlung mit Anastrozol zu 50% weniger Zweitumoren in der zweiten Brust kam. In der ATAC-Studie (Anastrozol versus Tamoxifen) wurde eine Reduktion von 58% der Brusttumore auf der Gegenseite beobachtet. Der therapeutische Index für Anastrozol lässt theoretisch eine über 70-prozentige Reduktion der Brustkrebsinzidenz bei dieser postmenopausalen Frauengruppe erwarten (10). Erste Zwischenergebnisse der randomisierten IBIS-2-Studie zeigen, dass die Senkung der Brustkrebsinzidenz durch Anastrozol noch besser sein könnte als durch Tamoxifen. Zudem wurden weniger thromboembolische Komplikationen und weniger verdächtige Veränderungen im Endometrium beobachtet. Hingegen scheint sich Anastrozol deutlich negativer auf die Knochen-dichte auszuwirken verglichen mit Tamoxifen. Ein beachtlicher Teil der mit Anastrozol behandelten Frauen klagt über Aromatasehemmer-induzierte Gelenksbeschwerden (welche sich allerdings im weiteren Therapieverlauf abschwächen). Es ist wichtig, dass möglichst rasch mehr entsprechende Risiko- (und DCIS-)Frauen in die IBIS-2-Studie aufgenommen werden, damit diese Nebenwirkungsaspekte geklärt werden können.

Referenzzentrum St. Gallen

Das Tumorzentrum ZeTuP St. Gallen ist die in der Schweiz vorrangig an der IBIS-2-Studie beteiligte Institution. Sie erhält dafür auch Zuweisungen entsprechender Probandinnen/Patientinnen anderer Spitäler und Arztpraxen (v.a. von Seiten der Frauenklinik des Kantonsspitals St. Gallen). Interessierte Frauen können sich am ZeTuP informieren lassen. Überweisungen durch Hausärzte, Gynäkologen und Onkologen für ein entsprechendes Brustkrebsrisiko-Assessment und einen eventuellen Studieneintritt werden gerne entgegengenommen. Das Zentrum übernimmt kostenlos die sehr aufwändige wissenschaftliche Dokumentationsarbeit und die Einleitung der Studie (Randomisierung, Behandlungsplanung). Die Mitbeteiligung des zuweisenden Arztes an der Betreuung der Studienteilneh-

merin und die lückenlose Information während der fünfjährigen Studiendauer sind dabei gewährleistet (vgl. hierzu **Kasten 2**). ▲



Dr. Agnes Glaus (PhD, RN)
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: aglaus@sg.zetup.ch



Dr. med. Barbara Bolliger



Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn

Tumorzentrum ZeTuP St.Gallen
und Chur
Rorschacherstrasse 150
9006 St.Gallen

Quellen:

1. Heisey RE, Pimlot N., Dummond N.A. et al.: Women's view on chemoprevention of breast cancer: a qualitative study. *Breast Canc. Res. Treatm.* 2004; 88, 166.
2. Paepke S., Minckwitz G., Kaufmann M. et al.: Attitude towards the prevention of breast cancer – results of a survey of women with an average risk of breast cancer and free practising gynaecologists. *Eur. J. Cancer* 2004; 2, 184.
3. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.: Effects of 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, 1652–62.
4. Mahon S.: *Breast Cancer. Oncology Nursing Society. Pittsburg* 2007.
5. Gronwald J., Tung N., Foulkes W.D. et al.: Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int. J. Cancer* 2006; 118, 2281–84.
6. Robson M., Offit K.: Management of inherited predisposition to breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357, 2, 154–62.
7. Cuzick J.: Update on new studies in Europe. *Eur. J. Cancer* 2002; 38, Abstr. 20.
8. Bober S.L., Hoke L.A., Duda R.B.D. et al.: Decision making about tamoxifen in women at high risk for breast cancer: clinical and psychological factors. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22, 4951–57.
9. Howell A., Clarke R., Evans G., Bundred N., Cuzick J., Santen R., Allred C.: Estrogen deprivation for breast cancer prevention. In: Senn H.J., Kapp U. (2007). *Cancer Prevention. Recent Results in Cancer Research. (Springer Verlag) Heidelberg* 2007; 174.
10. Paepke S., Kiechle M.: The first generation of chemoprevention studies – an initial step in the right direction. *Breast Care* 2006; 1 (5), 292–94.

Kasten 2:

Studie IBIS-2: Information und Anmeldung

Tumorzentrum ZeTuP St. Gallen und Chur
Rorschacherstrasse 150
9006 St. Gallen

Tel. 071-243 00 43

Fax 071-243 00 44

Frau Dr. Agnes Glaus (PhD)

oder Frau Dr. med. Barbara Bolliger

E-Mail: aglaus@sg.zetup.ch

Internet: www.zetup.ch (deutsch: vgl. Forschung, Studienprojekte)

www.ibis-trials.com (englisch)