

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

WAWRZYN H, HESCH R-D

*Brustkrebs: Karzinogenese und Prävention unter Berücksichtigung
hormoneller und molekulargenetischer Aspekte - ein
Paradigmenwandel*

Journal für Menopause 1999; 6 (2) (Ausgabe für Schweiz), 24-43

Journal für Menopause 1999; 6 (2) (Ausgabe für Deutschland)

21-41

Journal für Menopause 1999; 6 (2) (Ausgabe für Österreich)

24-43

Homepage:

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



BRUSTKREBS: KARZINOGENESE UND PRÄVENTION UNTER BERÜCKSICHTIGUNG HORMONELLER UND MOLEKULARGENETISCHER ASPEKTE – EIN PARADIGMENWANDEL

Breast cancer: molecular and cellular aspects of carcinogenesis and prevention – a change in paradigm

Summary

Epidemiological research has shown that benign breast disease, a family history of breast cancer, an early menarche, a late menopause, a late first full-term pregnancy, and nulliparity are all risk factors for breast cancer. The common base for all these risk factors is their relation to sex hormones. This epidemiological knowledge is the basis for the next level of research, which will have to transform it into biological understanding of the development of breast cancer on a molecular and cellular basis considering hormonal influence on the development of malignant transformation, which has its origin in the accumulation of somatic and genomic mutations.

The cyclical fluctuation of the steroid hormones estrogen and progesterone within the menstrual cycle leads to repetitive stimulation during the second phase of the menstrual cycle thus allowing mutations to occur. The integral of the steroid hormone exposure during the menstrual cycle is the most important factor for the proliferation rate of the breast cells. A hormonal exposure within a so called "eumitotic range" does not lead to a stimulation of the breast cells – the genome is hence protected against mutations. The dosage of a hormonal prevention therapy should be chosen within this "eumitotic range". To stop the increasing morbidity of breast cancer we need a continuous-combined hormone exposure

which does not lead to a hypermitotic, respectively mutagenic state of breast tissue. In premenopausal women this may be achieved with uninterrupted, monophasic, continuous combined oral contraceptive which will suppress the endogenous hormone stimulation and will not stimulate the breast tissue itself. Such a pill would suppress the menstrual cycle. For postmenopausal women an individually adjusted hormone replacement therapy (HRT) should be considered. Furthermore special investigative methods will have to be developed to determine the individual "eumitotic range" in order to adjust the dosage of the hormonal therapy.

Key words: breast cancer, carcinogenesis, epidemiology, prevention, genetics, mutation, menstrual cycle

ZUSAMMENFASSUNG

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Familienanamnese für Brustkrebs, eine benigne Mastopathie, eine frühe Menarche, regelmäßige (ovulatorische) Menstruationszyklen, eine späte Menopause, eine späte ausgetragene erste Schwangerschaft und Nulliparität zu einem erhöhten Mammakarzinomrisiko bei den betroffenen Frauen führen. All diesen Risikofaktoren ist die Beziehung zu den Sexualhormonen gemeinsam. Es ist Aufgabe der nächsten Forschungsebene, die epidemiologischen Kenntnisse in ein biologisches Verständnis (auf mole-

kularer und zellulärer Ebene) für die Entwicklung von Brustkrebs umzusetzen unter Berücksichtigung der hormonellen Einflüsse auf die Entwicklung einer malignen Transformation, ausgelöst durch eine Anhäufung von somatischen, also erworbenen Mutationen bei eventuell bereits vorhandenen genomischen, also erbten Mutationen. Das zyklische Wechselspiel von Östrogen und Gestagen innerhalb des Menstruationszyklus führt zu einer immer wiederkehrenden Stimulation des Brustepithels in der zweiten Zyklushälfte und öffnet damit das Fenster der Mutabilität neu in jedem Menstruationszyklus. Entscheidenden Einfluß auf den Proliferationsgrad des Brustepithels hat die Gesamt-

hormonwirkung pro Zeiteinheit, also das Integral der Hormonkonzentration am Wirkort. Eine Hormonkonzentration innerhalb eines bestimmten, als „eumitotic range“ bezeichneten Levels führt nicht zu einer Stimulation des Brustepithels, wodurch das genetische Material gegenüber mutagenen Einflüssen geschützt ist. Ziel einer Präventionsstrategie, um der weiter ansteigenden Inzidenz des Mammakarzinoms entgegenzuwirken, muß daher die Entwicklung entsprechender hormonaler Maßnahmen sein, die geeignet sind, die „hypermitotische“ und somit mutationsauslösende Proliferation von der Brust zu nehmen und eine Einstellung innerhalb eines „eumitotic range“ zu erreichen.

Dies kann durch eine kontrazeptive Pille für prämenopausale Frauen gelingen, welche die endogene Hormonstimulation unterdrückt, und selbst keine Stimulation hervorruft. Eine solche Pille würde zu einer Unterdrückung des Menstruationszyklus führen. Bei postmenopausalen Frauen sollte eine individuell steuerbare, kontinuierlich-kombinierte Hormonersatztherapie angestrebt werden. Darüber hinaus bedarf es der Entwicklung spezieller Untersuchungsmethoden, den jeweiligen „eumitotic range“ individuell zu ermitteln, um somit die entsprechende Dosierung der hormonellen Behandlung festlegen zu können.

EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen in der westlichen Welt [1]. Dabei wird das kumulative (Lebenszeit-)Risiko mit 11 % angegeben, das Risiko, in einer bestimmten Lebensdekade zu erkranken, übersteigt dabei aber nie die 3 %-Grenze. Im Alter zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr stellt das Mammakarzinom die häufigste Todesursache überhaupt dar [2]. Im höheren Alter nehmen dann erwartungsgemäß die kardiovaskulären Begleiterkrankungen zu, so daß mit zunehmendem Alter dann diese die häufigste Todesursache darstellen, obwohl die Inzidenz des Mammakarzinoms im Alter ebenfalls weiter zunimmt. Dies mag zum einen darin begründet sein, daß die in hohem Alter auftretenden Mammakarzinome

weniger aggressiv sind [3]. Im wesentlichen liegt es aber daran, daß sich das Todesursachenspektrum im Alter immer weiter einengt. Die kardiovaskulären Erkrankungen führen letztlich bei allen Menschen terminal zum Tode, auch wenn keine anderen gesundheitlichen Probleme bestehen. In Deutschland treten jährlich 43.000 Fälle von Brustkrebs auf, was einem Anteil von 22 % aller bösartigen Erkrankungen bei Frauen ausmacht [4]. Darüber hinaus nimmt die Inzidenz (Morbidität) für Brustkrebs kontinuierlich zu [5]. Im Saarland sind die Inzidenzraten in den letzten 20 Jahren jährlich um etwa 1 % angestiegen [6]. Lag die Zahl der Neuerkrankungen im Jahre 1970 in den USA bei 80/100.000 Einwohner, so stieg diese Zahl auf 110/100.000 Einwohner in den frühen 90er Jahren an [7]. Im Vergleich dazu sind die Mortalitätsraten weitgehend konstant, am ehesten ein Ergebnis einer frühen Diagnostik und verbesserter Therapiemöglichkeiten [8]. Im internationalen Vergleich sind die Mortalitätsraten in Deutschland vergleichbar mit denen der USA und Europas.

Brustkrebs entsteht durch Veränderungen des genetischen Materials einer einzelnen Zelle (monoklonal), wobei neben Mutationen, die in jedem Zellzyklus im Rahmen einer DNA-Synthese als Fehler auftreten und zu einem Funktionsverlust führen können, auch andere bekannt sind, die in einer vermehrten Expression des betroffenen Gens münden. Hier spricht man von einer Amplifikation. Die Entstehung von Störungen auf DNA-Ebene ist multi-

faktoriell [9]. Man unterscheidet drei Klassen von Tumorgenen: (1) Tumorsuppressorgene, (2) Proto-Onkogene und (3) Gene, die die Aufrechterhaltung der genetischen Stabilität und Genreparatur garantieren. In allen drei Genklassen können genomische (ererbte) und somatische (erworbene) Mutationen auftreten, und solche sind auch für Brustkrebs nachgewiesen. Nur für einen kleinen Anteil von Brustkrebs sind genomische Mutationen verantwortlich, dieser liegt bei ca. 5 % [4]. Bedeutender ist daher das Verständnis der Entstehung von somatischen Mutationen. Am bedeutendsten sind Schäden an Genen der Zellzykluskontrolle und der Genreparatur. Fehlerhafte Reparatur kann zu bleibenden Genschäden führen, wenn solche Zellen nach der Zellteilung nicht durch Apoptose abgeräumt werden. Insbesondere epigenetische Faktoren (Umwelteinflüsse und Toxine), aber auch endogene Faktoren (hormonelle Regulation) beeinflussen das Auftreten solcher somatischer Mutationen. Auf letztere wollen wir in besonderem Maße eingehen.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß bestimmte Patienten ein deutlich höheres Risiko tragen, ein Mammakarzinom zu entwickeln, als andere. Zu diesen Risikofaktoren zählen eine Familiengeschichte für Brustkrebs, gutartige Brusttumoren, eine benigne Mastopathie (proliferierender Typ mit Atypien), eine frühe Menarche, regelmäßige Menstruationszyklen, eine späte Menopause, eine späte, vollausgetragene Schwangerschaft und Nulliparität [10–17]. All diesen

Faktoren ist ihr Zusammenhang mit der Reproduktion gemein. Einen Überblick über die Risikofaktoren gibt Tabelle 1. Der Einfluß des Menstruationszyklus auf die Brustkrebsentstehung wird seit langem diskutiert. Es hat sich gezeigt, daß sich das Mammakarzinomrisiko zum Beispiel bei Frauen, die in jungen Jahren oophorektomiert wurden, bis zu 30 % reduziert [18]. Dies wurde früher allein auf die verlorengegangene Östrogenwirkung zurückgeführt, wir vertreten jedoch das Konzept, daß die Wirkung durch die ausgefallene zyklische Hormonstimulation zu erklären ist. Als ein weiterer Risikofaktor wird das Übergewicht diskutiert,

wobei zum einen eine vermehrte Östrogenproduktion aus dem Fettgewebe, zum anderen eine vermehrte Insulinwirkung durch eine Insulinresistenz als mögliche Erklärungsmodelle herangezogen werden [19]. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit zeigt darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) und IGF-BP III (IGF-Bindungsprotein III) auf der Ebene der lokalen Wachstumskontrolle und dem Mammakarzinomrisiko bei prämenopausalen Frauen auf [20].

Die epidemiologischen Kenntnisse an sich sind kaum dazu geeignet, in sinnvolle Präventionsmaßnahmen für die einzelne Frau umgesetzt zu werden. Aufgabe der modernen Medizin muß es sein, die bekannten epidemiologischen Daten in ein neues Konzept des Verständnisses der Tumorbilogie zu übersetzen, um hieraus die Möglichkeit einer Brustkrebs-Präventionsstrategie zu entwickeln.

Im Vordergrund unserer Betrachtungen steht die Hypothese, daß eine repetitive oder permanente hormonelle Stimulation der Brust zu einer Akkumulation von somatischen Mutationen führt, welche in eine maligne Transformation münden kann.

Das zyklische Wechselspiel von Östrogen und Gestagen im Menstruationszyklus führt zu einer immer wiederkehrenden Stimulation in der zweiten Zyklushälfte und öffnet damit das Fenster der Mutabilität neu in jedem Menstruationszyklus. Darüber hinaus hat die Gesamthormon-

wirkung pro Zeiteinheit (z. B. für die Dauer eines Menstruationszyklus), also das Integral der Hormonkonzentration am Wirkort, entscheidenden Einfluß auf den Proliferationsgrad des Brustepithels. Liegt die Hormonkonzentration innerhalb eines bestimmten, als „eumitotic range“ bezeichneten Levels, führt dies nicht zu einer Stimulation des Brustepithels, wodurch das genetische Material gegenüber mutagenen Einflüssen geschützt ist. Das „eumitotic range“ wird seinerseits beeinflusst durch verschiedene Parameter, wie ovarielle Hormonsekretion oder exogen zugeführte Hormone, lokale Hormonproduktion und -umwandlung durch Aromataseaktivität im Brustdrüsen- und Fettgewebe, wachstumshormonabhängige Faktoren, wie IGF-1, und Alkoholgenuß, welcher zu einem Anstieg der zirkulierenden Östrogenspiegel führt.

Zum besseren Verständnis soll zunächst auf biologische Hintergründe eingegangen werden, die den direkten Einfluß der Hormone auf den Zellzyklus beleuchten.

BIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Der Einfluß des Menstruationszyklus auf das Brustgewebe

Es ist aus epidemiologischen Untersuchungen bekannt, daß der Menstruationszyklus in Abhängigkeit von seiner Gleichmäßigkeit, Dauer und Häufigkeit einen Einfluß auf die Mammakarzinomentstehung hat [21, 22]. Dies wurde unter anderem in einer

Tabelle 1: Risikofaktoren für Brustkrebs, abgeleitet von den klassischen epidemiologischen und klinischen Studien

Genetische Faktoren

Familienanamnese für Brustkrebs
Andere Krebs syndrome

Faktoren der Reproduktion

Frühe Menarche
Späte erste Schwangerschaft
Späte Menopause
Nulliparität

Körperfaktoren

Body Mass Index (BMI)

Brustspezifische Faktoren

Gutartige Brusterkrankungen (proliferierende Mastopathie mit Atypien)
Mammographische Gewebisdichte
Kontralateraler Brustkrebs

Exogene Faktoren

Diethylstilböstrol
Hormone (orale Kontrazeptiva, HRT)*
Strahlung
Alkohol
Rauchen
Herbizide
Toxische Substanzen

* wird kontrovers diskutiert

Screening-Untersuchung in den Niederlanden an 12.184 Teilnehmerinnen in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 12 Jahren gezeigt. Frauen mit einem unregelmäßigen Menstruationszyklus hatten ein signifikant niedrigeres Mammakarzinomrisiko als Frauen mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus (Odds-ratio 0,44) [23]. Dies stützt die Hypothese, daß die Akkumulation regelmäßiger, respektive ovulatorischer Menstruationszyklen die Entstehung eines Mammakarzinoms begünstigt. Andere Untersucher haben ebenfalls den Einfluß der Länge des Menstruationszyklus auf das Mammakarzinomrisiko untersucht [24–26]. Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung der Nurses Health Studie II zeigt ein signifikant niedrigeres Brustkrebsrisiko und somit einen protektiven Effekt für Frauen mit einer geringeren Anzahl ovulatorischer Menstruationszyklen auf [27]. All diese Untersuchungen unterstützen die Theorie, daß die Anzahl der ovulatorischen Menstruationszyklen einen entscheidenden Einfluß auf die Brustkrebsentstehung hat. Wir vertreten die Theorie, daß hierin auch der wesentliche Grund dafür liegt, daß die Inzidenz (Morbidität) des Mammakarzinoms in unserer modernen Gesellschaft weiter zunimmt. Durch die Möglichkeiten der Kontrazeption und Familienplanung nimmt die Zahl der Menstruationszyklen im Leben einer Frau zu, in gleichem Maße, wie die Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften abnimmt. Im neunzehnten Jahrhundert, so kann man überschlagen, lag die Zahl der Menstruationszyklen

einer Frau bei ca. 50 im Laufe des Lebens, immer wieder unterbrochen von Schwangerschaften und Stillzeit. Eine Frau in unserer modernen Gesellschaft hat dagegen bis zu 520 Menstruationszyklen bei einer Menarche mit 10 Jahren, der Menopause mit 50 Jahren und ohne Schwangerschaft und Stillzeit. Durch eine anschließende sequentielle (zyklische) Hormonersatztherapie (HRT) kommen noch weitere Menstruationszyklen hinzu.

Der Menstruationszyklus und seine damit einhergehenden hormonellen Veränderungen haben Einfluß auf verschiedene Organe und Organsysteme des Körpers. So wird zum Beispiel die Proteinbiosynthese in der Leber beeinflusst [28], es kommt zu einer Beeinflussung der Gehirn- und Hypophysenfunktion [29] und auch zu einer veränderten Gefäßreagibilität [30]. Auch im Knochen gibt es spezifische Steroidrezeptoren, die hier die hormonellen Wirkungen erklären [31]. Darüber hinaus wird natürlich die ovarielle Hormonsekretion beeinflusst. Die hormonellen Wirkungen sind in erster Linie durch das Vorhandensein spezifischer Hormonrezeptoren in den unterschiedlichen Organen bedingt, es gibt aber auch steroidrezeptorunabhängige Wirkungen. Die Sexualhormone beeinflussen gemeinsam mit anderen Faktoren (z. B. Wachstumsfaktoren) dabei das Wachstum von Zellen, deren Funktion, DNA-Reparaturmechanismen und Zelltod. Kommt es zu einer hormonalen Stimulation der Zelle, so bedeutet dies eine erhöhte mitotische Aktivität, welche häufig gefolgt ist von der Apoptose, dem „programmierten

Zelltod“. Jede vermehrte mitotische Aktivität birgt das Risiko eines DNA-Synthesefehlers. DNA-Reparaturmechanismen dienen dazu, diese Fehler zu entdecken und auszubessern. Werden Fehler nicht entdeckt, verbleiben Defekte in der DNA, die als Mutationen bezeichnet werden. Im statistischen Mittel tritt dieser Fall in einer von einer Million Mitosen auf [32].

Im Brustdrüsengewebe sind die zyklusabhängigen, hormonell bedingten Veränderungen gut untersucht. Klinisch imponieren die hormonellen Einflüsse in der zweiten Zyklushälfte als zyklische Mastopathie, die einhergeht mit erhöhter Empfindlichkeit und Volumenzunahme der Brust [33, 34]. Die benigne, proliferierende Mastopathie mit Atypien gilt als Risikofaktor für die Brustkrebsentstehung [16, 17]. Wir wollen zeigen, daß dies seine Ursache in der im Laufe der zyklischen, immer wiederkehrenden Stimulationen hat, bei der Genschäden entstehen und akkumulieren, die dann im Laufe des Lebens in eine maligne Transformation münden können. Auf zellulärer und molekularer Ebene zeigt sich, daß die Veränderungen der Brust innerhalb eines Menstruationszyklus zeitabhängig konstant ablaufen. Ferguson und Anderson zeigten bereits 1981, daß am Zyklustag 25 die höchste mitotische und am Tag 28 die höchste apoptotische Aktivität in der menschlichen Brust bei Frauen mit einem 28 Tage-Zyklus zu messen ist [35]. Diese erhöhte mitotische Aktivität ist eindeutig auf den hormonellen Einfluß durch Östrogen und Progesteron in der zweiten Zyklushälfte

(Lutealphase) zurückzuführen, wobei verschiedene Theorien versuchen, das Zusammenspiel und die unterschiedlichen Einflüsse von Östrogen und Gestagen auf die erhöhte mitotische Aktivität zu erklären.

Korenman formulierte die Hypothese, es gebe zwei Phasen im Leben einer Frau, während derer eine Induktion für Brustkrebs möglich sei, und zwar zum einen den Zeitraum um die Menarche, in dem der Zyklus noch unregelmäßig ist, zum anderen den perimenopausalen Abschnitt im Leben einer Frau. Während beider Phasen sind die Zyklen meist anovulatorisch. Korenman führt die erhöhte Anfälligkeit für Brustkrebs in dieser Phase auf den alleinigen Einfluß der Östrogene zurück, ohne ihren Gegenspieler, das Progesteron [36]. Dies würde dafür sprechen, daß Frauen mit regelmäßigen ovulatorischen Menstruationszyklen ein niedrigeres Brustkrebsrisiko haben müßten, das Gegenteil ist der Fall, wie oben ausgeführt. Eine weitere häufig zitierte Hypothese ist die „Oestrogen augmented by progestogen hypothesis“ [37]. Diese Theorie basiert auf der Beobachtung, daß die Zellproliferation in der Follikularphase (Östrogenphase) niedrig ist und in der Lutealphase (Gestagenphase) bis auf das 4-fache ansteigt. Wir wollen zeigen, daß die Basis dieses postulierten starken Einflusses des Gelbkörperhormons unmittelbar abhängig ist zum einen von dem Integral der Gesamtöstrogenwirkung in der ersten Zyklushälfte, zum anderen von dem lediglich transienten Auftreten des Progesterons selbst.

Die menstruationsauslösende Hormonexposition der Brust verläuft bei ovulatorischen Menstruationszyklen, der kontrazeptiven Hormontherapie und der sequentiellen Hormonersatztherapie nach folgendem Muster: Die diskontinuierliche Hormonexposition in der ersten Zyklushälfte, gefolgt von einer Hormonpause, führt jedesmal zu einer Stimulation des Brustepithels. Während das Endometrium und damit auch die während der Stimulation aufgetretenen Geschäden abgestoßen werden, hat das Brustepithel außerhalb des Stillvorgangs nicht die Möglichkeit der Abstoßung genetisch defekter Zellen, die daher akkumulieren können. Durch eine kontinuierliche, nichtstimulierende Hormonexposition kann das Endometrium in einer Atrophie gehalten werden, ohne die Gefahr der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms. Vielmehr schützt eine solche Hormonexposition, und wir gehen davon aus, daß dies auch für die Brust möglich sein sollte.

Dabei bestehen im wesentlichen zwei Unterschiede im hormonellen Verlauf ovulatorischer verglichen mit anovulatorischen Menstruationszyklen oder einer kontinuierlichen Hormontherapie. Zum einen führt in einem ovulatorischen Menstruationszyklus die vermehrte hypothalamohypophysäre Stimulation der Ovarien in der ersten Zyklushälfte dazu, daß die Gesamtöstrogenproduktion (Integral der Gesamthormonwirkung über einen Menstruationszyklus) oberhalb eines als „eumitotic range“ bezeichneten Levels liegt, mit der Folge einer vermehrten Sti-

mulation des Brustgewebes. Darüber hinaus führt bei Frauen, deren Brust in der ersten Zyklushälfte durch die Östrogenwirkung überstimuliert ist, die kurzzeitige Wirkung des Progesterons in der zweiten Zyklushälfte zu einem zusätzlichen Antrieb der Brustzellen, in den Zellzyklus einzutreten. Bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen fällt die Progesteronwirkung weg, bei kontinuierlich-kombinierter HRT erfolgt die Gestagengabe zeitgleich und kontinuierlich. Wir vertreten die Theorie, daß zum einen eine individuell unterschiedliche, erhöhte („hyper-mitotic“) Gesamtöstrogenwirkung im Verlauf der ersten Zyklushälfte, zum anderen die darauf folgende, zusätzliche kurzzeitige Wirkung des Progesterons in der zweiten Zyklushälfte zu einer vermehrten Zellzyklusaktivität des Brustgewebes führt und hierdurch die Möglichkeit für bleibende Geschäden erhöht ist.

Es erscheint daher logisch, ein Modell für eine kontrazeptive Pille und für eine Hormonersatztherapie zu entwickeln, die eine gleichmäßige Hormonexposition simulieren, wie dies in Schwangerschaft und Stillzeit der Fall ist, was zu einer Unterdrückung des Menstruationszyklus führt. Bei einer kontrazeptiven Verhütungspille dieser Art muß durch sensitive HCG-Messungen im Urin regelmäßig eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden können.

Genomische und somatische Mutationen

Grundlage der Entstehung eines Mammakarzinoms ist das Vorliegen genomischer (Keimbahn-)

und somatischer (erworbener) Mutationen. Genomische Mutationen, also angeborene Defekte des Erbgutes, finden sich zum Beispiel in den „Brustkrebsrisikogenen“ BRCA1 und BRCA2. 1994 wurde das erste Gen identifiziert, welches ursächlich für die erbliche Form des Mammakarzinoms verantwortlich ist, und es wurde BRCA1 (*breast cancer gene 1*) genannt. Das Gen ist auf dem Chromosom 17 lokalisiert und kodiert für ein Genprodukt, das aus 1863 Aminosäuren aufgebaut ist. Insgesamt 460 verschiedene DNA-Sequenzvarianten des BRCA1-Gens wurden bislang nachgewiesen, weit über 120 verschiedene Mutationen sind bislang bekannt [38]. Genkoppelungsanalysen aus den USA zeigen, daß beim Mammakarzinom, sowohl familiär als auch zufällig entstehend, bis zu 45 % Genschäden vorliegen können [39]. Besonders interessant dabei ist, daß auch bei jungen Frauen ohne eine positive Familienanamnese für das Mammakarzinom BRCA1-Mutationen gefunden wurden, BRCA-Mutationen treten also auch sporadisch auf. Andere Untersuchungen aus den USA wiederum haben bei Frauen mit einer Familienanamnese für Brustkrebs allein eine relativ niedrige Frequenz an BRCA1-Mutationsträgerinnen ausgemacht (7 %). Eine deutlich höhere Korrelation wurde für Frauen mit einer Familienanamnese für Brust- und Ovarialkrebs gefunden (16 %). Die Untersuchung an 169 Frauen unterschiedlichen Alters mit einem Mammakarzinom und einer familiären Belastung für Brust- und/oder Ovarialkrebs zeigen in Abhängigkeit vom Alter die folgende Häufig-

keit einer Mutation im BRCA1-Gen (siehe Tabelle 2) [40].

Die bislang vorherrschende Meinung weist den BRCA1- und BRCA2-Genen eine Funktion als sogenannte Tumorsuppressorgene zu, ihre Expression schützt also den Körper vor der Entstehung eines Tumors. Bei den Tumorsuppressorgenen (wichtige Erkrankungen bei defekten Genen sind das Retinoblastom, Polyposis coli, Hippel-Lindau-Krankheit und Neurofibromatose I) erhöht sich durch eine Mutation in diesem Gen das Risiko, einen Tumor zu entwickeln, um den Faktor 1000, ein Funktionsverlust hat einen direkten Einfluß auf die Karzinogenese, lediglich *eine* weitere somatische Mutation ist notwendig. Diese Gene werden von Kinzler und Vogelstein als „Gatekeeper“ bezeichnet [41]. In dem Zweischnitt-Modell zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen nach Knudson wird das mutierte genomische Gen autosomal dominant vererbt, der zusätzliche Funktionsverlust des „Wildtyp-Allels“ durch eine somatische Mutation kann zur Entwicklung eines malignen Phänotyps führen. Untersuchungen an Tumorgewebe zeigen, daß tatsächlich sowohl die bekannte Keimbahnmutation im Tumor nachweisbar ist als auch, daß das „Wildtyp-Allel“ im Tumor mutiert ist (somatische Mutation). Man spricht vom „Verlust der Heterozygotie“ (Loss of heterozygosity = LOH) [39].

1997 veröffentlichte Daten weisen den beiden Genen BRCA1 und BRCA2 darüber hinaus eine übergeordnete Funktion in der Regulation von

Tabelle 2: BRCA1-Mutationen bei Frauen mit Mammakarzinom und positiver Familienanamnese für Mamma- und Ovarialkarzinom

Alter bei Diagnose	BRCA1-Mutationen (%)	n (N=169)
< 40 Jahre	25,0	32
< 50 Jahre	17,9	56
≤ 59 Jahre	8,6	58
> 59 Jahre	17,4	23

DNS-Reparaturmechanismen zu [42]. Dies begründet sich daraus, daß eine Wechselwirkung mit einem DNA-Reparaturprotein (RAD 51) nachgewiesen werden konnte. Liegt eine Mutation in einem Gen mit kernregulatorischer Chromosomenfunktion, also zum Beispiel mit einem Einfluß auf DNA-Reparaturmechanismen, vor, ist die Wahrscheinlichkeit einer Tumorentstehung viel geringer, nämlich nur um den Faktor 5–50 erhöht; weitere, mindestens jedoch 3 somatische Mutationen sind zur Karzinomenstehung notwendig. Eine bekannte Erkrankung mit einer Mutation in einem solchen, als „Caretaker“ bezeichneten Gen ist die Hauterkrankung Xeroderma pigmentosum. Neuerdings wird diskutiert, daß auch BRCA1- und BRCA2-Gene kernregulatorische Funktionen haben, welche im Zusammenwirken mit bestimmten Proteinen (z. B. RAD 51) in die Genreparatur (z. B. von Strahlenschäden) eingreifen. Es wird zur Zeit diskutiert, daß es sich bei den Genen BRCA1 und BRCA2 sowohl um „Gatekeeper“- als auch um „Caretaker“-Gene handeln kann. Frauen mit einer Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen zeigen eine höhere Sensi-

bilität gegenüber Strahlenschäden oder anderen schädigenden Noxen, wie sie während des Menstruationszyklus passieren können [43]. Dieses Wissen wird einen wesentlichen Einfluß auf Behandlungsstrategien bei Frauen mit Brustkrebs und einer entsprechenden Mutation haben, da zum Beispiel von einer Bestrahlungstherapie positive Effekte auf den Primärtumor zu erwarten sind, der Entstehung eines Zweitumors könnte durch eine solche Therapie jedoch Vorschub geleistet werden [44].

Neben den direkten Mutationen ist eine allelspezifische Transkription denkbar, wobei es durch eine vermehrte Expression eines proliferationsstimulierenden Allels zu einer Akkumulation von funktionellen Gendefekten kommen kann. Über eine direkte Interaktion zum Chromatin kann hierdurch malignes Zellwachstum entstehen. Auch Genpolymorphismen als wichtige Risikofaktoren zur Akquirierung von Mutationen im Brustgewebe wurden identifiziert, so z. B. das CYP₂D₆, ein Enzym, das als Aktivator für Mutagene und Karzinogene dienen kann. Es wird berichtet, daß dieses bei bestimmten Brustkrebspatientinnen überexprimiert ist. Diese neuen Vorstellungen bedürfen der weiteren Forschung, sind aber für die Wirkung von Östrogenen und Gestagenen bedeutend.

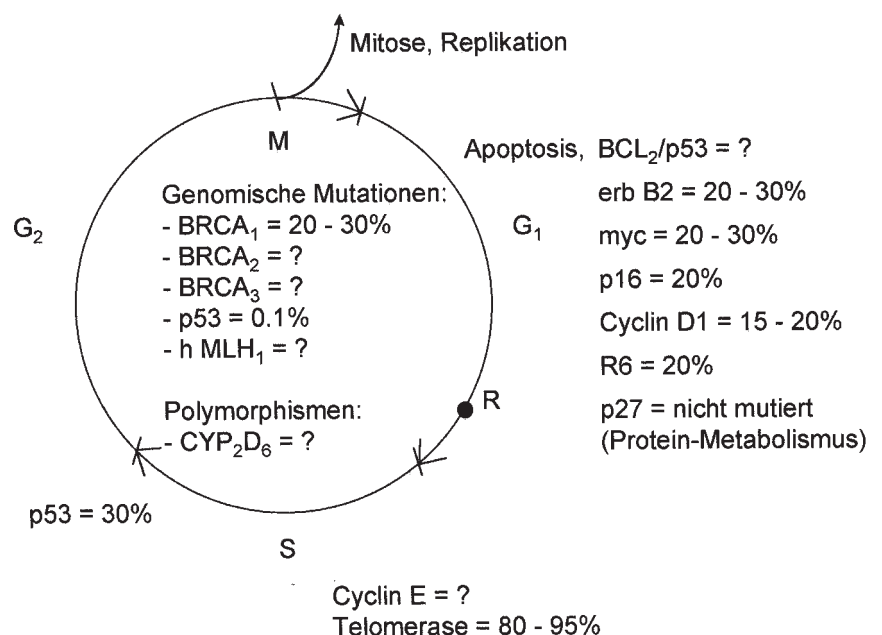
bCL-2 ist ein Proto-Onkogen, welches durch eine Inhibition der Signalübertragung die Apoptose verhindert. Bei Auftreten von DNA-Schäden und mangelhafter Reparatur wird diese

Signalübertragung wieder freigegeben, und die Zelle wird dem programmierten Zelltod zugeführt. Der Gegenspieler des bCL-2 ist das Tumorsuppressorgen p53, welches die Apoptose induziert. Immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß die bCL-2-Expression zyklusabhängigen Schwankungen unterliegt mit einem mittzyklischen Peak am 13.–17. Zyklustag [45]. Dies zeigt eine hormonabhängige Expression des bCL-2 an (siehe auch Abbildung 1).

Somatische Mutationen werden durch verschiedene Einflüsse induziert, wie zum Beispiel biologische Faktoren (frühe Menarche, Schwangerschaften, Menopause und Anzahl der Menstruationszyklen), Ernährung und Lebensstil. Verschiedene Risikofak-

toren wurden identifiziert. Dabei gestaltet sich insbesondere die Untersuchung der Umwelteinflüsse als schwierig. Die im wesentlichen in Frage kommenden karzinogenen Substanzen sind DDT, Endosulfan, Methoxychlor, Bisphenol und aromatische Kohlenwasserstoffe [46]. Insbesondere in der kritischen Phase der Entwicklung führen diese Substanzen zu Veränderungen in der DNA-Synthese. Darüber hinaus spielen auch freie Radikale und Röntgenstrahlen eine entscheidende Rolle. Wichtig ist, daß in einer mitotisch aktiven Zelle der Einfluß dieser Substanzen, der zu einer onkogenen Mutation führt, höher ist als in einer ruhenden Zelle. Dies konnte an Brustgewebe für chromosomale Alterationen während des Menstruationszyklus gezeigt werden [43].

Abbildung 1: Mutationen und Polymorphismen bei Brustkrebs und ihre Bedeutung innerhalb des Zellzyklus



Die Akkumulation von somatischen Mutationen im Laufe des Lebens ist entscheidend für die weiter steigende Inzidenz für Brustkrebs (siehe Abbildung 2), und somatische Mutationen treten häufiger auf in Brustzellen, welche immer wieder, durch den Menstruationszyklus angetrieben, den Zellzyklus durchlaufen. Dabei liegt die höchste Vulnerabilität für die Akquirierung von Mutationen in der sekretorischen Phase (Lutealphase) [47]. Gestützt wird diese Beobachtung durch die Untersuchungen von D'Souza und Mitarbeitern, die die geringsten Genschäden in der ersten Zyklushälfte (Tag 1–12) festgestellt haben. Bezogen auf den Zellzyklus der einzelnen Zelle ist diese Phase der erhöhten Vulnerabilität in der S-Phase (DNA-Synthesephase) und Mitose lokalisiert. In einer ruhenden Zelle ist das mutagene Risiko geringer (siehe Abbildung 3).

Der Zellzyklus und seine hormonelle Beeinflussung

Das System der hormonellen Beeinflussung hormonabhängiger Organe, insbesondere des Brustdrüsengewebes, ist komplex. Interessant ist die unterschiedliche Hormonwirkung auf Endometrium und Brustgewebe gemessen an der Proliferationsrate. Wie bereits erwähnt, findet sich die höchste Mitoserate in der Brust in der zweiten Zyklushälfte mit Maximum am 25. Zyklustag, hingegen liegt das Maximum der Mitosen am Endometrium bereits in der zweiten Zykluswoche [47].

Jede Zelle durchläuft während des Zellzyklus verschiedene Phasen, bezeichnet als G₁-Phase

(Zellwachstum durch Proteinsynthese), S-Phase (Synthesephase der DNA: Verdopplung des Chromosomensatzes), G₂-Phase (Ruhephase vor der Mitose) und M-Phase (Mitose). Als G₀-

Phase wird die eigentliche Ruhephase bezeichnet. Der Zellzyklus wird von verschiedenen äußeren und zelleigenen Mediatoren angetrieben oder gebremst. Zu den zelleigenen Regulations-

Abbildung 2: Genetik des Mammakarzinoms

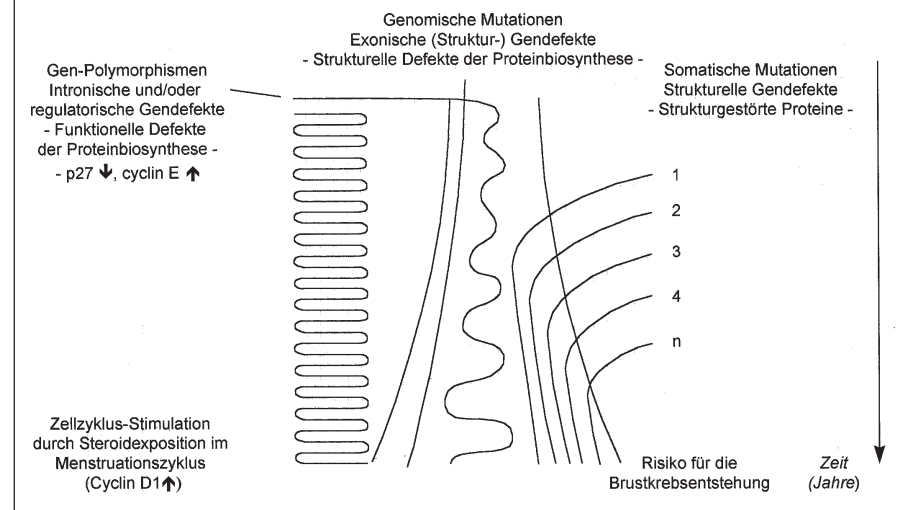
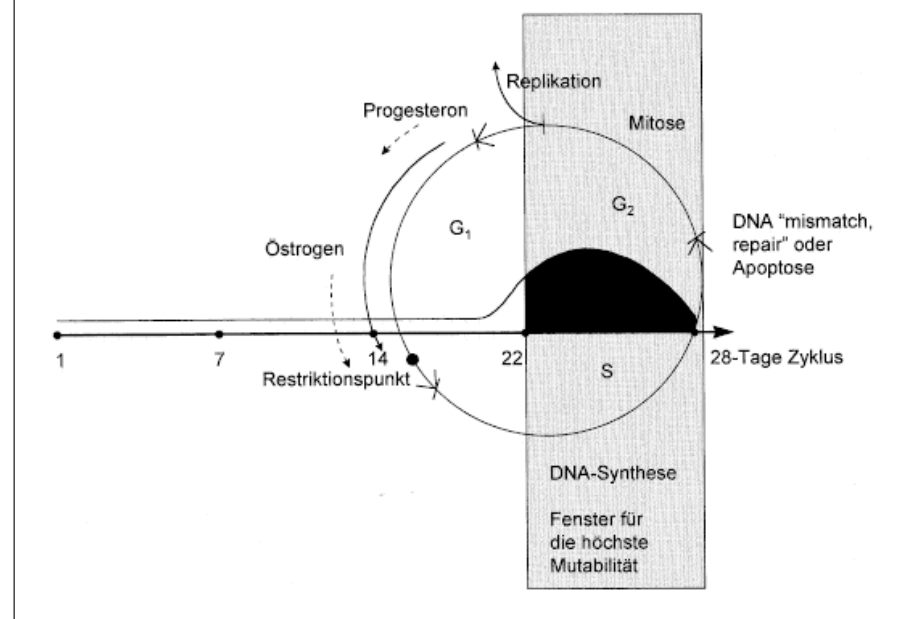


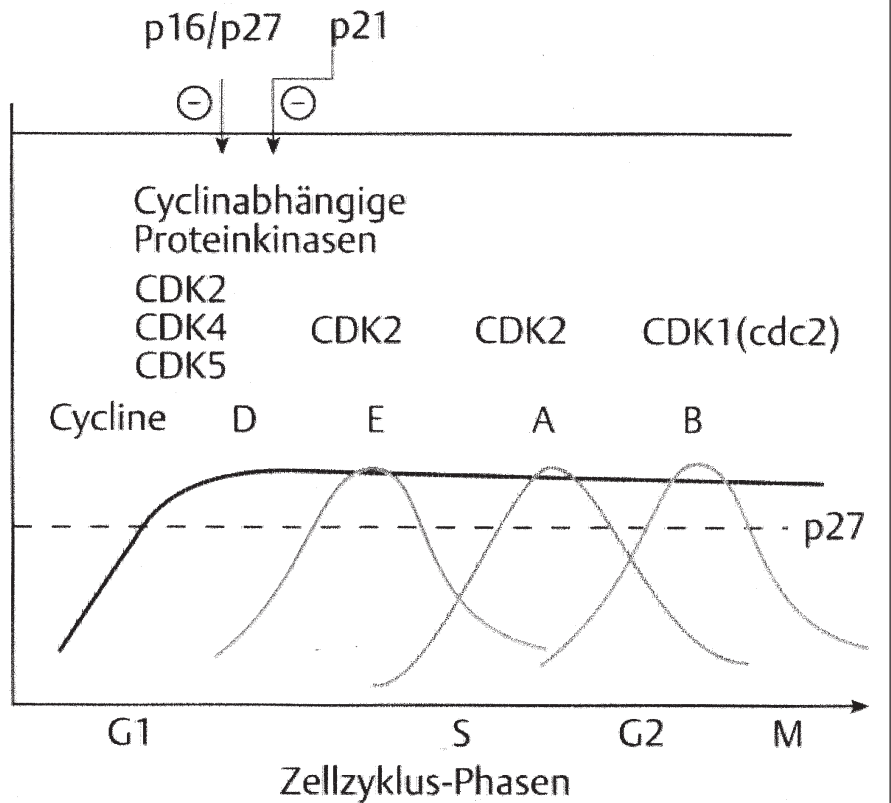
Abbildung 3: Stimulation und Mutabilität des Brustgewebes innerhalb des Menstruationszyklus



faktoren zählen die verschiedenen Zykline (A bis E) und die entsprechenden Enzyme (Cyclin Dependant Kinase [CDK]), mit denen die ersteren in Wechselwirkung treten. Zyklin D1 treibt die Zelle von der frühen G1-Phase in die S-Phase. Nur in der frühen G1-Phase fällt die Entscheidung, ob die Zelle in die S-Phase oder in die Ruhephase eintritt. Andere bekannte, den Zellzyklus stimulierende Regulatoren sind zum Beispiel der Transforming growth factor-alpha (TGF- α), hyperphosphorylated retinoblastoma protein (oder pRB) und die Proto-Onkogene c-myc und c-fos [48]. Gebremst wird die Mitoseaktivität durch Tumorsuppressorgene wie p21, das bekannteste p53 und andere (p16, p27, p57), Transforming growth factor-beta (TGF- β) und Ink 4a (ein Inhibitor der Kinasen). Hauptkontrollpunkt dieser Inhibitoren ist die G1-Phase, und die größte Expression entfalten diese Inhibitoren beim Auftreten von Zell- oder DNA-Schäden. Ein Wirkungsverlust dieser Inhibitoren würde zu einer unkontrollierten Zellzyklusaktivität und einer Proliferation des Gewebes führen (siehe Abbildung 4).

In der späten G1-Phase liegt der sogenannte „Restriktionspunkt“. An diesem Punkt entscheidet sich, ob die Zelle in den Zellzyklus eintritt, in die Ruhephase (G₀-Phase) übergeht (vorübergehend oder dauerhaft), ausdifferenziert oder dem Zelltod (Apoptose) zugeführt wird. Erst wenn die Zelle diesen Punkt des Zellzyklus in Richtung Mitose überschritten hat, durchläuft sie sämtliche übrigen Schritte des Zellzyklus. Ob dieser Punkt über-

Abbildung 4: Zellzyklusphasen und die Steuerung durch Zykline (A-E), zyclin-abhängige Kinasen (CDK) und Regulationsproteine (p16, p21, p27) [aus: Knippers, Molekulare Genetik, 7. Aufl., 1997]



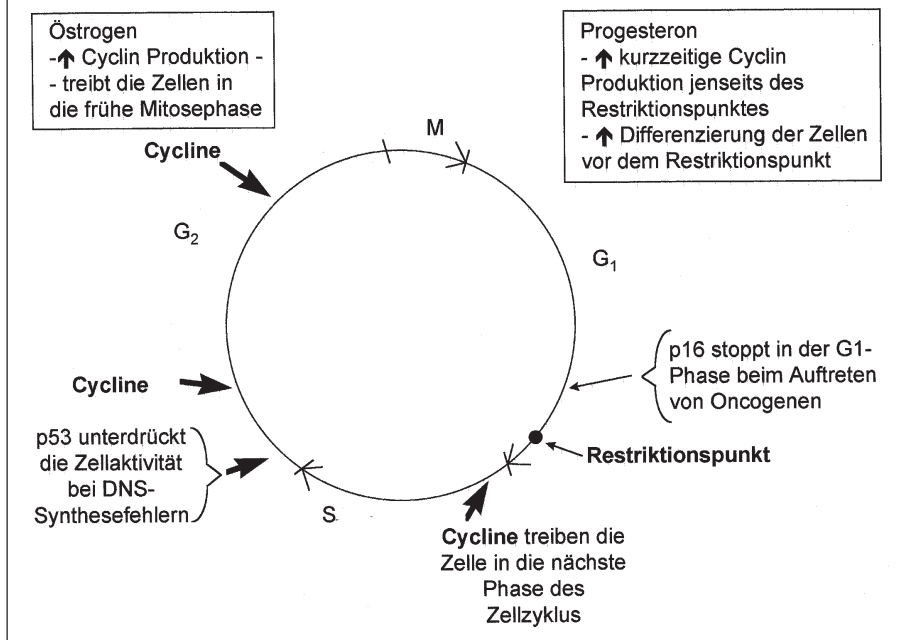
schritten wird, hängt nun von verschiedenen Signalen ab und eröffnet die Möglichkeit der Beeinflussung von außen. Hormone können diese interne Signalübertragung zur Zellzykluskontrolle beeinflussen. Die Abbildung 5 gibt hierzu eine Übersicht, die einzelnen Zusammenhänge werden im folgenden erläutert.

Einfluß des Östrogens

Zyklisch verabreichte Östrogene alleine haben die Eigenschaft – dies ist durch In-vitro-Studien untersucht –, die Expression verschiedener Zyklone zu stimulieren. Darüber hinaus kommt es zu

einem Anstieg von Wachstumsfaktoren, unter anderem auch von Zyklin D1 und von Onkogenen, wie c-myc und c-fos [49]. Prall et al. haben gezeigt, daß Östradiol zu einer frühen Aktivierung von sowohl des Zyklin D1-CDK4- als auch des Zyklin E-CDK2-Komplexes führt [50]. Zusammenfassend führt der Einfluß des Östrogens in Abhängigkeit von der Dosierung zu einer Stimulation der Brustzellen, welche diese in den Zellzyklus treibt. Hieraus resultieren Wachstum und Hyperplasie. In einem Maus-Modell konnte ein direkter Einfluß der endogenen Östrogenproduktion auf die Entstehung

Abbildung 5: Einfluß der Hormone auf die interne Signalübermittlung zur Steuerung des Zellzyklus



präneoplastischer Veränderungen der Brust nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, daß transgene Mäuse mit einer vermehrten Aromataseaktivität, die also lokal aus Steroidvorstufen Östrogen synthetisierten, signifikant häufiger präneoplastische Veränderungen des Brustepithels und der Drüsenstrukturen aufwiesen [51]. Zu diesen präneoplastischen Veränderungen zählen hyperplastische Alveolarstrukturen (10 %), duktale und glanduläre Hyperplasie (70–80 %), duktale und lobuläre Dysplasie (15 %) und Kernanomalien (2–5 %). Für malignes Wachstum reichen diese Veränderungen allein nicht aus. Hierzu werden zusätzlich entsprechende karzinogene Mutationen benötigt, um das proliferierende Gewebe entarten zu lassen. Sowohl in In-vitro- als

auch in Zell-Biopsie-Untersuchungen an Brustkrebszellen konnte aber gezeigt werden, daß unter dem Einfluß von Östrogenen eine vermehrte mitotische Wirkung nachzuweisen ist, die eine wesentliche Voraussetzung für die Akquirierung somatischer Mutationen ist [52, 53].

Der Einfluß der Gestagene auf das Brustgewebe wird kontrovers diskutiert, deshalb soll im folgenden auf die einzelnen Untersuchungen, die hierzu vorliegen, eingegangen werden.

Einfluß des Progesterons (In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen) Progesteron ist wesentlich an der Entwicklung, dem Wachstum und der Differenzierung der Brust beteiligt [54]. Für die Wirksamkeit der Gestagene ist eine ausreichende Zahl an Progesteron-

rezeptoren notwendig, die wiederum durch den eigenen Einfluß „down-reguliert“ und lediglich durch eine Östrogenwirkung „up-reguliert“ wird. Darüber hinaus haben Gestagene auch eine Wirkung auf die Induktion der Ausreifung und Differenzierung der Brustdrüsenzellen, und sie führen zu einer Reduktion der Östrogenrezeptorexpression [55]. Eine Untersuchung an Mäusen, die keine Progesteronrezeptoren bilden, hat gezeigt, daß die duktale Verzweigung inkomplett abläuft und Fehler bei der lobulären Differenzierung auftreten [56].

Bei In-vivo-Untersuchungen besteht das Problem, daß nie die Progesteronwirkung allein untersucht werden kann, da diese von anderen Faktoren beeinflusst ist, zum Beispiel von der Östrogenwirkung, dem Gehalt an Progesteronrezeptoren, welcher wiederum unmittelbar von der Östrogenwirkung abhängt.

Beobachtungen der Proliferationsrate von Brustepithelzellen haben eine vermehrte Zellaktivität in der zweiten Zyklushälfte nachgewiesen. Hierzu liegen Untersuchungen von Anderson et al. [57], Potten et al. [58] und Longacre [47] vor. In einer Untersuchung von Vogel et al. fand sich die stärkste Proliferation in der Follikelphase [53]. Maudelonde berichtet, daß oral verabreichtes Gestagen (Lynestrenol) zu einer Reduktion der Östrogenrezeptoren führt [59]. In einer zusammenfassenden Arbeit von Neumann und Schneider wird über Untersuchungen an Tiermodellen berichtet, in denen der Einfluß von Östrogenen und

Gestagenen auf das Wachstum von Tumorgewebe untersucht wurde. Dabei wird den Gestagenen in physiologischer Dosierung eine lediglich marginale Stimulation des Tumorwachstums zugeordnet. Da aus anderen Untersuchungen der wachstumshemmende Effekt der Gestagene in höherer Dosierung bekannt war, wurden auch entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt, die diese Daten zum Teil bestätigten und sogar noch übertrafen. So fand sich in einem DMBA-induzierten Mammakarzinommodell an der Ratte durch die Gabe von MPA in unterschiedlichen Dosierungen eine deutliche Wachstumshemmung, die zum Teil sogar die Wirkung von Tamoxifen übertraf [60].

In einer besonders interessanten Arbeit von Söderqvist et al. wurde die Proliferation bei 18 gesunden, regelmäßig menstruierenden Frauen untersucht, und zwar sowohl in der ersten als auch in der zweiten Zyklushälfte. Bei allen Frauen fanden regelmäßig Ovulationen statt. Gemessen wurde der Anteil an Zellen eines Feinnadelaspirates, die sich mit dem proliferationsmarkierenden Antikörper MIB-I anfärben ließen. Hierbei ergibt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Proliferationsrate in der zweiten Zyklushälfte. Bei Betrachtung der einzelnen Individuen zeigt sich aber auch, daß bei 5 von 18 Frauen ein leichter bis sogar deutlicher Abfall der Proliferation nachzuweisen war [61]. Bezogen auf den Einfluß des Östrogens könnte dies bedeuten, daß der „eumitotic range“ nicht bei allen untersuchten Frauen über-

schritten ist und zu einer gesteigerten Proliferation führt.

Der Einfluß von Progesteron ist an Tumorzelllinien von Brust- und Ovarialkarzinomen gut untersucht. Eine Untersuchung von Bu et al. [62] an einer Ovarialkarzinomzelllinie hat gezeigt, daß durch den Einfluß von Progesteron die Aktivität von p53 gesteigert wird, was zu einer Apoptose bei bis zu 50 % der Zellen führt, im Vergleich zu 3 % in einer unbehandelten Kontrolle. Dies zeigt in dieser Untersuchung die antiproliferative Wirkung an.

Der Einfluß auf das Brustgewebe scheint von der Art der Applikation abzuhängen. So wurden Unterschiede bei einer einmaligen im Vergleich mit einer mehrmaligen/kontinuierlichen Gabe eines Gestagens nachgewiesen. Zyklisch verabreichtes Gestagen stimuliert die biologische Aktivität, induziert die DNA-Synthese in der S-Phase und treibt die Zelle in den Zellzyklus. Eine kontinuierliche Applikation führt nach initialer Stimulation und Antrieb in den Zellzyklus zu einer Arretierung des Zellzyklus in der frühen G1-Phase bereits im nächstfolgenden Zellzyklus. Diese Beobachtung könnte die unterschiedlichen und kontroversen Untersuchungsergebnisse zur Gestagenwirkung gut erklären.

Groshong und Mitarbeiter [63] haben hierzu sehr umfassende Untersuchungen durchgeführt, wobei die untersuchte Brustkrebszelllinie unabhängig vom Östrogeneinfluß beide Progesteronrezeptoren (A und B)

exprimiert. Nach verschiedenen Voruntersuchungen wurde ein Zellklon entwickelt, der lediglich den Progesteronrezeptor B exprimiert, und an diesem wurden dann die entsprechenden Untersuchungen durchgeführt. Die einmalige Applikation eines Gestagens treibt die Zellen in den Zellzyklus, diese verbleiben dann aber bereits im nächsten Zyklus in der späten G1-Phase arretiert. Dies geht einher mit einem Abfall der Zykline D1, D3 und E, die Zykline A und B verschwinden ganz, vermehrt nachweisbar sind die Regulationsproteine p21 und p27, die als „Zellbremsen“ fungieren. Auch eine zweite Gestagenapplikation vermochte nicht, die Zellen erneut in den Zellzyklus eintreten zu lassen, vielmehr führte die zweite Gabe zu einem verlängerten Nachweis von p21 und zu einem weiteren Anstieg von p27. Die initiale Befürchtung, daß diese „Resistenz“ auf die zweite Gestagengabe lediglich Ausdruck einer „Down-Regulation“ des Progesteronrezeptors sei, konnte durch weitere Untersuchungen ausgeräumt werden.

Diese Untersuchungen zeigen, daß Gestagene vermutlich weder allein proliferative noch antiproliferative Wirkungen haben, daß vielmehr für die Wirkung an Brustkrebszellen die Applikationsweise, also diskontinuierlich oder kontinuierlich, entscheidend ist. Eine kurzzeitige Applikation führt zu Zellwachstum, während eine kontinuierliche Gabe zu einer Wachstumshemmung und Differenzierung führt (siehe Abbildung 6 und Tabelle 3). Dies könnte die kon-

Abbildung 6: Die biphasische Wirkung des Progesterons auf die Brustzellen; abgeleitet von Groshong et al. [63]

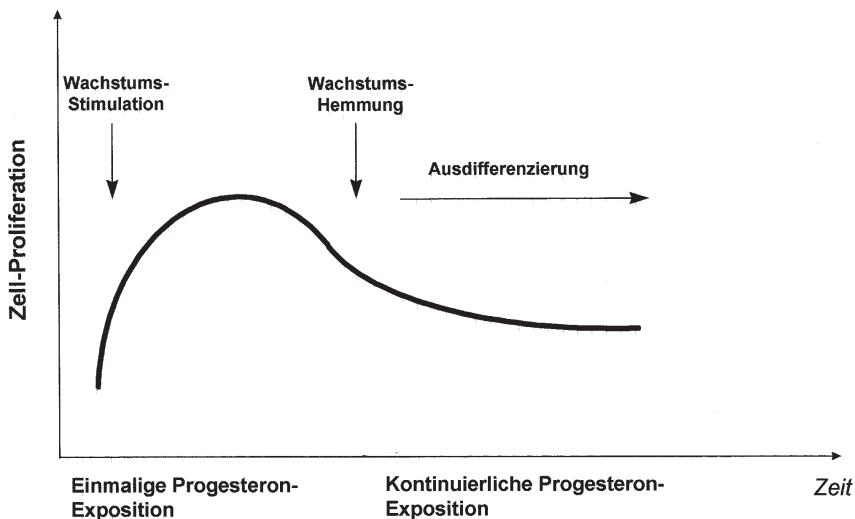


Tabelle 3: Vergleich der Progesteronwirkungen auf das Brustdrüsengewebe bei zyklischer und kontinuierlicher Gabe

Zyklische Applikation	Kontinuierliche Applikation
Vorübergehende Stimulation von: - DNA-Synthese (mutagen) - Mitosen (erhöhte Mutabilität) - c-myc und c-fos in der späten G1-Phase Progression, in den Zellzyklus einzutreten, in der späten G1-Phase bei vorheriger Östrogenstimulation „Down-Regulation“ der Östrogenrezeptoren (vorübergehend)	Inhibition von: - DNA-Synthese - Mitosen (erniedrigte Mutabilität) - c-myc und c-fos Arretierung des Zellzyklus in der frühen G1-Phase p53-Aktivität, hierdurch vermehrte Apoptose „Down-Regulation“ der Östrogenrezeptoren

trovers diskutierte Wirkung der Gestagene erklären, wobei die Frage noch offen bleibt, ob die Untersuchungen an Tumorzellen auf die gesunde Brust übertragen werden können.

In einem Tiermodell an postmenopausalen Makaken [64] führte eine kontinuierlich-kombinierte Östrogen-Gestagen-Substitution

mit konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronazetat zu einer höheren Proliferation des Brustgewebes als bei alleiniger Östrogengabe, was dem oben Gesagten widerspricht. In diesem Tiermodell aber lagen die zirkulierenden Östrogenspiegel in einem Bereich um 160 pg/ml bei der Applikation der konjugierten Östrogene. Bei Frauen,

die mit konjugierten Östrogenen in einer Dosierung von 0,625 mg postmenopausal therapiert werden, liegen die gemessenen Östrogenspiegel aber zwischen 30 und 60 pg/ml, also deutlich niedriger. Eine Übertragung aus dem Tiermodell auf die postmenopausale Hormonersatztherapie bei der Frau ist daher nicht möglich, sie läßt aber die Vermutung zu, daß eine Hormonersatztherapie, auch wenn sie kontinuierlich-kombiniert durchgeführt wird, in entscheidendem Maße dosisabhängige Wirkungen im Sinne des Integrals der Gesamthormonwirkung bezüglich Stimulation und Bremsung des Zellzyklus hat und auch bei gleichzeitiger Gabe eines Gestagens durch die initiale Überstimulation des Östrogens eine vermehrte Proliferation nicht gestoppt werden kann. Die Situation in dem Makaken-Modell spiegelt die Stimulation ähnlich wie in einer Schwangerschaft wider, während der auch hohe Dosen von Östrogen entsprechende Veränderungen am Brustepithel induzieren, welche aber nach der Schwangerschaft rückläufig sind. Unseres Erachtens führt die zusätzliche Gestagenwirkung bei einer kontinuierlich-kombinierten HRT nur zu einer weiteren Steigerung der Proliferation, wenn durch die Östrogentherapie der „eumitotic range“ überschritten wird. Auf der anderen Seite ist aber, um die antiproliferative Wirkung der Gestagene an den Brustzellen zu sichern, eine ausreichende Anzahl Progesteronrezeptoren notwendig. Um zu verhindern, daß diese durch eine alleinige Gestagengabe „down-reguliert“ werden, ist vermutlich die gleichzei-

tige Gabe eines niedrig dosierten Östrogens (innerhalb des „eumitotic range“) oder auch einer anderen, östrogenähnlichen Substanz (z. B. Tamoxifen, Raloxifen, o. ä.) erforderlich.

In diesem Zusammenhang sollen noch zwei weitere klinische Untersuchungen über den Einfluß von Medroxyprogesteronazetat (MPA) in Depotform auf das relative Risiko einer Mammakarzinomentwicklung erwähnt werden [65, 66]. Hierbei zeigt sich interessanterweise eine gewisse Altersabhängigkeit. Bei Frauen unter 34 Jahren führte die Anwendung von Depot-MPA nicht zu einer Senkung des Mammakarzinomrisikos, sondern vielmehr zu einem leichten Anstieg. In der Altersgruppe zwischen 35 und 44 Jahren war keine Änderung des Risikos zu verzeichnen, wohingegen in der Altersgruppe über 45 Jahren in beiden Studien eine Senkung des Mammakarzinomrisikos nachgewiesen wurde. Ähnlich wie in dem Makaken-Modell vermag anscheinend bei einigen jüngeren Frauen die alleinige Gestagengabe nicht die hypothalamisch-hypophysäre Stimulation derart zu beeinflussen, daß die zirkulierenden Östrogenspiegel innerhalb des „eumitotic range“ gehalten werden können. Erst bei Frauen mittleren Alters reicht die Gestagengabe aus, die endogene Östrogenproduktion ausreichend zu supprimieren.

Eine weitere erwähnenswerte Untersuchung zur Wirkung von Depot-MPA an Hunden zeigt, daß durch die Applikation lokal die Expression des Wachstumshormons induziert wird. Diese

lokale Expression ist beschränkt auf Areale mit fokaler Hyperplasie [67]. Dies ist eine interessante Beobachtung vor dem schon erwähnten Hintergrund der wachstumshormonabhängigen Wirkung des IGF-1 auf die Tumorentstehung [20, 68]. Campagnoli et al. beschreiben, daß die Progesteronwirkung zu einer „Down-Regulation“ des IGF-1-Rezeptors führt [69]. Die wechselseitige Balance von Wachstumshormon, IGF-1, IGF-1-Rezeptor und den IGF-Bindungsproteinen I-III (IGF-BP I-III) dürfte somit unter einer hormonalen Kontrolle stehen, was zu der Vermutung führt, daß Unterschiede in der lokalen Wachstumshormonkontrolle bei „eumitotischen“ und „hypermitotischen“ Östrogenspiegeln bestehen.

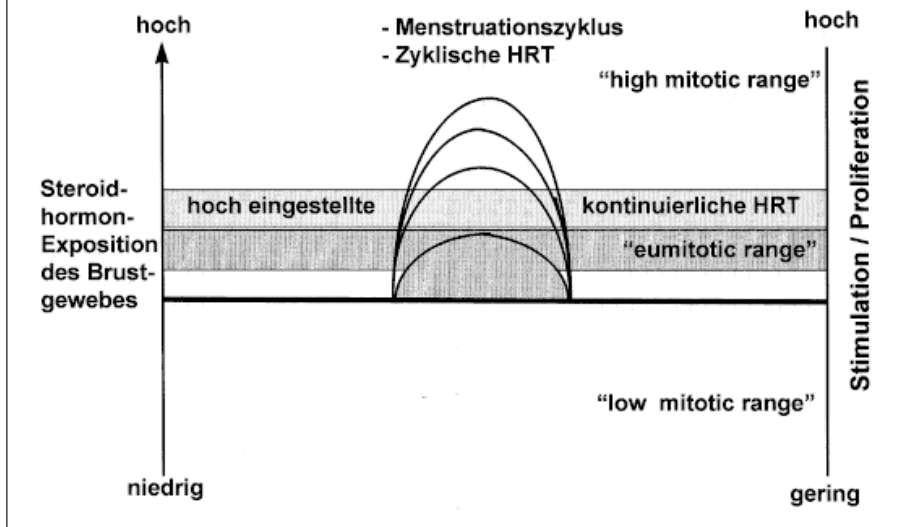
ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG DER EINFLÜSSE ENDOGENER UND EXOGENER HORMONE AUF DIE BRUSTKREBS-ENTSTEHUNG AUS EPIDEMIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN

Bevor wir aus den hier dargelegten biologischen Hintergründen und theoretischen Überlegungen zu den hormonellen Einflüssen auf die Brustkrebsentstehung Präventionsstrategien entwickeln wollen, werden wir noch einmal die wesentlichen Dinge zusammenfassen und die vorliegenden Untersuchungen zum Einfluß einer oralen Kontrazeption und einer Hormonersatztherapie (HRT) auf die Mammakarzinomentwicklung beleuchten.

Durch den Menstruationszyklus kann die integrale Hormonwirkung an der Brust zu einem hyperproliferativen Zustand führen, wenn ein „eumitotic range“ überschritten wird (siehe Abbildung 7). Die Hormonwirkung unterliegt großen interindividuellen Unterschieden und hängt neben dem zirkulierenden Hormonspiegel in besonderer Weise auch von lokalen Einflüssen ab, wie Rezeptorkonzentrationen, Aromataseaktivität und lokalen Wachstumsfaktoren. Anzumerken ist, daß der zirkulierende Östrogenspiegel allein nicht ausreicht, um auf die Gewebswirkung an der Brust zu schließen, er gibt aber in jedem Fall einen wesentlichen Hinweis darauf. Die Östrogenwirkung ist nicht allein auf die endogene Produktion beschränkt, sondern kann vielmehr auch durch eine exogene Applikation (Kontrazeptiva, HRT) erfolgen. Die zusätzliche zyklische Progesteronexposition in einem ovulatorischen Zyklus kann zu einer weiteren Stimulation führen, wenn sich die Brust durch den Östrogeneinfluß in einem hyperproliferativen Zustand befindet und das Progesteron lediglich einen Kurzzeiteffekt hat. Das zyklische Auftreten des Progesterons führt hier nicht zu einer Differenzierung, sondern zu einer weiteren Stimulation und öffnet somit das Fenster für Mutationen, deren Ansammlung das Risiko für die Brustkrebsentstehung erhöht.

Zur genauen Bestimmung der interindividuell unterschiedlichen Hormonwirkung bei der einzelnen Frau bedarf es eines Surrogatparameters, der direkt den Proliferationsgrad der Brust-

Abbildung 7: Stimulation des Brustgewebes während des Menstruationszyklus oder während einer zyklischen oder auch kontinuierlich-kombinierten HRT. Eine hohe Hormonexposition pro Menstruationszyklus oder eine zu hoch gewählte HRT („high mitotic range“) führt zu einer Stimulation der Brustzellen und öffnet so das Fenster einer erhöhten Mutabilität.



zellen mißt. In Abhängigkeit von der Proliferation kann bei der jungen Frau eine individuell geeignete orale Kontrazeption und bei der postmenopausalen Frau eine entsprechende Hormonerersatztherapie gefunden werden.

Im folgenden wollen wir auf die wichtigsten epidemiologischen Untersuchungen eingehen, die sich mit der Frage des Einflusses von oralen Kontrazeptiva und der Hormonerersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen auf das Brustkrebsrisiko befassen haben.

Einfluß oraler Kontrazeptiva und einer HRT auf die Entwicklung des Mammakarzinoms

Die hormonelle Zusammensetzung und Dosierung der oralen Kontrazeptiva ist im Laufe der

letzten Jahrzehnte deutlichen Veränderungen unterworfen. Beinhaltete die erste „Pille“ um 1960 [70] noch ca. 100 µg Äthinylestradiol, so liegt die Dosierung der oralen Kontrazeptiva der dritten Generation mittlerweile zwischen 15 und 35 µg. Unterschiedlich auch die Wahl des Gestagens und die Applikationsweise (Einphasen-, abgestufte Einphasen- und Zweiphasenpräparate oder alleinige Gestagengabe). Vor dem Hintergrund der oben genannten biologischen Aktivität der Sexualhormone müssen die vorliegenden epidemiologischen Daten kritisch beurteilt werden.

In einer sehr umfangreichen retrospektiven Arbeit der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [71] wurden Daten von 53.297 Frau-

en mit und 100.239 Frauen ohne Brustkrebs aus insgesamt 54 verschiedenen Studien reanalysiert. Diese Untersuchung repräsentiert etwa 90 % aller zu diesem Thema vorliegenden Arbeiten. Die Untersucher resümieren, daß erstens unter der Einnahme von Kontrazeptiva und während der ersten 10 Jahre nach Absetzen ein geringfügiger Anstieg der Brustkrebsinzidenz zu verzeichnen ist (relatives Risiko [RR] 1,24 während der Einnahme, 1,07 bis 9 Jahre nach Beendigung der Einnahme). Zweitens ist kein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko 10 Jahre oder später nach Absetzen der Kontrazeptiva mehr nachweisbar. In einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung durch Beral und Mitarbeiter konnte ebenfalls gezeigt werden, daß das Brustkrebsrisiko für Frauen erhöht ist, welche eine orale Kontrazeption durchführen bzw. bis vor 10 Jahren durchgeführt haben. Hingegen haben Frauen, bei denen die Einnahme mehr als 10 Jahre zurückliegt, kein erhöhtes Brustkrebsrisiko [72].

In absoluten Zahlen ausgedrückt ist allerdings die Zunahme der Mammakarzinomfälle unter oraler Kontrazeption weit weniger dramatisch. So liegt die Zahl der maximal zusätzlich diagnostizierten Mammakarzinome während oder bis 10 Jahre nach Einnahme pro 10.000 Frauen bei 30, und zwar, wenn die Einnahme in der Altersgruppe zwischen 40 und 44 Jahren erfolgte. Kuhl interpretiert die Daten dahingehend, daß die Daten aufgrund der raschen Zunahme der Mammakarzinomdiagnosen bald nach Beginn der Anwendung oraler Kontrazeptiva, der fehlende Ein-

fluß der Anwendungsdauer und der Rückgang des Risikos innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen den Schluß zulassen, daß die oralen Kontrazeptiva keinen genotoxischen Effekt haben und nicht an der Entstehung des Mammakarzinoms beteiligt sind [73]. Interessant auch die Feststellung, daß die Brusttumoren, die unter der Therapie mit oralen Kontrazeptiva entdeckt wurden, weniger fortgeschritten waren als bei Frauen, die nie Kontrazeptiva genommen haben (RR 0,88 für das Auftreten metastasierten Wachstums verglichen mit lokalisiertem Tumorstadium). Zu einem ähnlichen Ergebnis sind Harding und Mitarbeiter [74] gekommen, die bei Frauen, bei denen unter einer HRT ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, einen signifikant höheren Differenzierungsgrad der Tumorzellen nachweisen konnten als bei Frauen, die keine Hormontherapie durchgeführt haben. Dies mag auch der Grund dafür sein, daß die Sterblichkeit bei Frauen mit Brustkrebs niedriger ist, wenn diese in ihrer Vorgeschichte eine Hormonersatztherapie durchgeführt haben.

Zusammenfassend belegen aber auch diese Daten, daß durch die Einnahme einer kontrazeptiven Pille die Brust in einen hyperproliferativen Zustand gebracht werden kann.

In der erwähnten Arbeit der Collaborative Group wurde auch eine Analyse zur Frage durchgeführt, ob die Dosierung der oralen Kontrazeptiva einen Einfluß auf das Mammakarzinomrisiko hat. Hierzu ist zunächst anzumerken, daß in den meisten Un-

tersuchungen Kontrazeptiva der ersten und zweiten Generation angewendet wurden, der Median des Anwendungszeitraums war das Jahr 1968, die mittlere Anwendungsdauer betrug 3 Jahre [75]. Bezüglich der Dosierung wurde in 3 Gruppen eingeteilt (< 50, 50 und > 50 Mikrogramm Äthinylestradiol). Hierbei konnte kein Unterschied des Brustkrebsrisikos in den drei Gruppen nachgewiesen werden. Nun ist hierzu anzumerken, daß eine Standardisierung aufgrund der Heterogenität der einzelnen Studien und auch der entsprechenden Gestagenkomponente sehr schwierig ist. Es ist bekannt und ja auch zur Kontrazeption gewünscht, daß durch die Beeinflussung der hypophysär-glandulären Achse eine Ovulation verhindert wird, aber gleichzeitig auch die endogene Östrogenproduktion abfällt. Hier gibt es große individuelle Unterschiede in Abhängigkeit von Konstitution, Verstoffwechselung, Dosierung des Äthinylestradiols und nicht zuletzt der Art und Dosierung des Gestagens. Da es sich bei sämtlichen Untersuchungen um retrospektive Analysen handelt, müssen wir davon ausgehen, daß zumindest bei einem Großteil der Frauen die Dosierung des Präparates nicht zu derartigen Nebenwirkungen an anderen Organsystemen geführt hat, daß die Einnahme abgebrochen wurde. Die individuell unterschiedlichen Wirkungen der verschiedenen Dosierungen können nur in randomisierten Studien genauer untersucht werden.

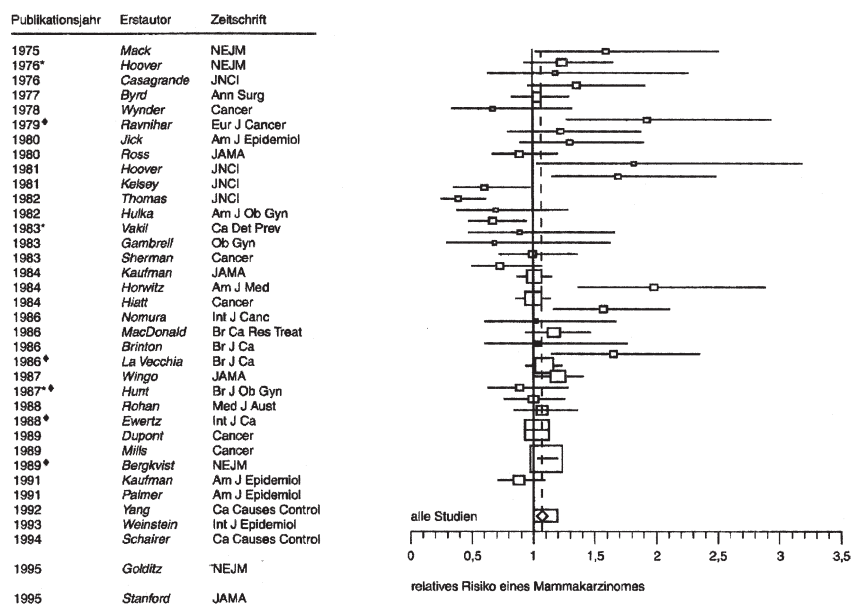
Auch für die Hormonersatztherapie bei der postmenopausalen Frau gilt, daß die biologi-

sche Wirkung auf die Stimulation von dem Integral der Gesamthormonkonzentration abhängt (Abbildung 7).

Die epidemiologischen Untersuchungen zur Frage des Einflusses einer postmenopausalen Hormonersatztherapie auf das Mammakarzinomrisiko ergeben ein uneinheitliches Bild. Die unterschiedlichen Untersuchungen hat Birkhäuser [76] graphisch dargestellt (Abbildung 8). Das errechnete relative Risiko schwankt dabei in der Literatur zwischen 0,62 und 1,95. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in den meisten Untersuchungen Östrogene allein verabreicht wurden, vorderhand handelte es sich um konjugierte Östrogene. An der Nurses's Health Study, der größten prospektiven Untersuchung zu dieser Fragestellung, zu der Daten 1990, 1995 und 1997 veröffentlicht wurden [77–79], nehmen insgesamt 120.000 postmenopausale Krankenschwestern teil. Ein nicht zu vernachlässigender Einflußfaktor kann sein, daß die Frauen selbst über die Durchführung einer HRT entscheiden konnten. Das relative Risiko (RR), an einem Mammakarzinom zu erkranken, scheint nach Analyse der Daten bei Langzeitanwendung einer HRT doch leicht anzusteigen. In einer weiteren großen Metaanalyse von Dupont und Page [80, 81] ist das RR unter HRT mit einem Anstieg von 1,08 nicht signifikant verschieden gegenüber den Nichtanwenderinnen. Zu einem ähnlichen Ergebnis sind Stanford et al. [82] und Willis et al. [83] gekommen, hinsichtlich der Mortalität konnte in der letzten Arbeit sogar eine

Abbildung 8: Relatives Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei Frauen unter einer Hormonersatztherapie (mehrheitlich alleinige Gabe von Östrogenen)

Diese Abbildung enthält alle zwischen 1975 und 1995 publizierten Studien, in denen ein relatives Risiko errechnet worden war. Jede horizontale Linie entspricht einer einzelnen Studie, die Endpunkte der Linien geben das 95%-Vertrauensintervall an. Das Rechteck markiert das RR (relatives Risiko) der betreffenden Studie, während die Größe des Rechtecks proportional zum Wert der Information ist, welche die Studie zur Analyse beiträgt. Das relative Risiko wird auf nichtsubstituierte Frauen bezogen, außer bei denjenigen Studien, welche mit einem Stern markiert sind. Hier bezieht sich das RR auf die Allgemeinbevölkerung. Europäische Studien sind mit einem schwarzen Rhombus gekennzeichnet; aus M. Birkhäuser [76].



Schutzwirkung nachgewiesen werden. Wir postulieren, daß die Dosierung der HRT einen wesentlichen Einfluß auf die Mammakarzinomentstehung hat. Zu dieser Frage nehmen Dupont und Page [80] in ihrer Metaanalyse Stellung. Das RR im Gesamtkollektiv betrug unter HRT mit konjugierten Östrogenen 1,07. Eine Unterteilung in 2 Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung zeigte, daß das RR bei Frauen, die konjugierte Östrogene in einer Dosierung von 0,625 mg oder weniger einnahmen bei 1,08 im Vergleich mit Frauen ohne HRT lag (95 %-Konfidenz-

intervall 0,96–1,2). In den unterschiedlichen dabei untersuchten Studien differierte das RR nicht wesentlich. In den analysierten Studien mit einer höheren Dosierung (1,25 mg und höher) lag das RR bei 2,0 oder niedriger, wobei die Unterschiede in den verschiedenen Studien signifikant voneinander abwichen, was die Vermutung nahelegt, daß hier noch weitere Einflußgrößen eine Rolle spielen. Diese Untersuchung zeigt aber auch, daß eine niedrig dosierte HRT keinen wesentlichen negativen Effekt auf die Brustkrebsentstehung hat.

Der zusätzliche Einfluß des Gestagens ist nicht gut untersucht. Die Untersuchungen von Gambrell et al. [84] schlossen auf einen protektiven Effekt, die Ergebnisse von Nachtigall et al. [85] bei einem Vergleich von Frauen mit sequentieller kombinierter HRT mit einer unbehandelten Kontrollgruppe zeigen ebenfalls einen positiven Effekt der Gestagene. Weitere Untersucher [86, 87] kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Auch Ewertz et al. [88] fanden keinen statistisch signifikanten Anstieg in ihrer Arbeitsgruppe. Vielmehr konnte ein Abfall des relativen Risikos bei Frauen unter einer kontinuierlichen Gestagengabe plus Östrogen nachgewiesen werden (RR = 0,635). Eine Gestagentherapie allein bei prämenopausalen Frauen mit Mastopathie führte bei einem Therapiezeitraum von 10 Jahren zu einem Abfall der Brustkrebsinzidenz um 50 % [89].

PRÄVENTIONSSTRATEGIEN

Die vorliegenden biologischen und epidemiologischen Daten erlauben es, eine Präventionsstrategie gegen die weiter ansteigende Brustkrebsinzidenz zu entwickeln. Im wesentlichen gilt es zu verhindern, daß in der Brust die Anzahl der somatischen Mutationen eine kritische Grenze übersteigt, was dazu führen würde, daß normale Brustzellen maligne entarten können. Dies kann zum einen dadurch erreicht werden, daß die Brust frühzeitig in einen höheren Differenzierungsgrad überführt wird. Tierexperimente an Ratten zeigen,

daß eine voll ausgetragene Schwangerschaft zu einer Ausdifferenzierung des Brustdrüsenepithels führt, und zwar vom Typ 1-Lobulus bis hin zum Typ 3- und Typ 4-Lobulus, woraus ein Schutz gegen karzinogene Einflüsse resultiert. Russo und Russo haben 1994 gezeigt, daß durch die Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) eine Schwangerschaft simuliert und das Brustdrüsengewebe zur Ausreifung gebracht werden kann [90]. Aus dieser Beobachtung ließe sich eine Präventivstrategie dahingehend ableiten, daß bei Frauen mit Nullipara durch eine Therapie mit hCG eine Ausreifung der Brust und damit eine Reduktion der Anfälligkeit gegenüber schädigenden Noxen erzielt werden könnte. Hierzu sind sicher weitere klinische Untersuchungen notwendig.

Desweiteren kann ein Schutz vor mutagenen Einflüssen dadurch erzielt werden, daß jeglicher Proliferationsreiz von der Brust genommen wird, der das Fenster für eine erhöhte Mutabilität öffnet.

Zwei Prinzipien könnten diesen Anforderungen gerecht werden: Zum einen könnte die Anwendung von Antiöstrogenen oder der Einsatz von Spezifischen Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) die östrogeninduzierte Proliferation blockieren. Die ersten Untersuchungen zu Tamoxifen scheinen erfolgversprechend. Wir selbst haben 2 weitere Strategien entwickelt, wobei erstens eine kontinuierlich verabreichte, kontrazeptive Pille zu einer Unterbrechung des Menstruationszyklus führt und die

gewählten Komponenten hierzu möglichst niedrig dosiert sind. In einer jetzt anlaufenden Phase I-Studie erhalten junge Frauen ein Kombinationspräparat aus 150 µg Desogestrel, Äthinylestradiol und 0,5 mg 17β-Estradiol. Die erstere Komponente dient zur Unterdrückung der gonadotropen Funktion und zur Unterbrechung des Menstruationszyklus, unterstützt durch das Äthinylestradiol. Zusätzlich dient die kontinuierliche Applikation des Gestagens zu einer direkten Beruhigung des Brustepithels durch eine Arretierung der Brustzellen in der G1-Phase des Zellzyklus. Die Gabe des Estradiol schützt vor einem eventuell auftretenden Östrogenmangel mit seinen entsprechenden Langzeitfolgen.

Durch diese Untersuchung wollen wir zeigen, daß es möglich ist, durch eine Unterbrechung des Menstruationszyklus die Brust in einen „eumitotic range“ zu überführen, wodurch die Gefahr, somatische Mutationen zu akquirieren, reduziert wird. Dazu werden wir den Proliferationsgrad der Brust vor Studienbeginn durch eine Feinnadelaspiration mit Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki67 und unter Berücksichtigung des Apoptosemarkers bCL-2 bestimmen und im Verlauf bzw. am Ende der Studie entsprechende Vergleichsuntersuchungen durchführen. Sollte es uns auf diese Weise gelingen, die Brust in einen „eumitotic range“ zu überführen, so wäre dies sicher eine alternative Strategie zur Mastektomie bei Frauen mit einem familiären Risiko für das Mammakarzinom bei nachgewiesener genomischer Mutation.

Eine weitere prospektive Studie führen wir derzeit an postmenopausalen Frauen durch. Diese erhielten initial Levonorgestrel in absteigender Dosierung während der ersten 6 Wochen, beginnend mit 120 µg, absteigend bis zu einer Erhaltungsdosis von 30–60 µg täglich. Hierdurch soll zum einen eine Atrophie des Endometriums bewirkt werden, zum anderen aber ist es unser Ziel, die Brustzellen nach anfänglicher Stimulation in einem weiteren Zellzyklus in der G1-Phase zu arretieren. Nach 6 Wochen der alleinigen, ununterbrochenen Gestagentherapie wird dann niedrig dosiert 17β-Estradiol hinzugegeben, beginnend mit 0,3 mg pro Tag, wobei anschließend eine individuelle Anpassung an die Bedürfnisse der Frau erfolgt, in Abhängigkeit von Nebenwirkungen (Brustspannen, Gewichtszunahme, Übelkeit) und Wirkungen (Besserung der klimakterischen Beschwerden). Hierbei kann die individuelle Höchstdosis bei 1 mg Estradiol liegen.

Derzeit führen wir eine Feinnadelaspiration bei allen bisher so therapierten Frauen durch, um die Proliferationsrate zu bestimmen. Auf die möglichen Wechselwirkungen mit Alkohol werden alle Frauen hingewiesen. An Tagen, an denen Alkohol konsumiert wird, sollte die Östrogenapplikation reduziert oder ganz ausgesetzt werden, da sich gezeigt hat, daß durch den Alkoholeinfluß der zirkulierende Östrogenspiegel bis auf das 3fache ansteigen kann [91].

Zusammenfassend haben wir versucht, ein neues Verständnis zur Entwicklung von Brustkrebs

unter Berücksichtigung der vorliegenden biologischen und epidemiologischen Erkenntnisse zu entwickeln, wobei weitere Untersuchungen der Zusammenhänge lokaler zellulärer und molekularer Faktoren an Brustzellen und Brustgewebe erforderlich sind. Vorrangiges Ziel der Entwicklung von Präventionsstrategien muß aber sein, den hyperproliferativen Stimulus von der Brustzelle zu nehmen, um die Akkumulation somatischer Mutationen zu minimieren, und es bedarf weiterer Studien mit einem ähnlichen Konzept wie in dem unserer Untersuchungen zur Evaluierung der hier dargelegten Erkenntnisse.

Literatur

1. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer. *Cancer* 1995; 75: 257–69.
2. Beckmann MW, Niederacher D, Goecke TO, Bodden-Heidrich R, Schnürch HG, Bender HG. Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialcarcinom. *Dt Ärzteblatt* 1997; 94: A-161–A-167.
3. Phillips KA, Glendon G, Knight JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *NEJM* 1999; 340: 141–4.
4. Chang-Claude J. Epidemiologie des Mammakarzinoms. *Akt Onkol* 1997; 100: 71–3.
5. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 44S–54S.
6. Krebsregister Saarland (1996), Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland, Jahresbericht 1993. Statistisches Landesamt, Sonderheft 186.
7. Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review 1973–1992: Tables and graphs. National Cancer Institute, Bethesda (MD), 1996. DHHS Publ No (NIH) 96-2789.
8. Ursin G, Bernstein L, Pike MC. Breast cancer. *Cancer Surv* 1994; 19–20: 241–64.
9. Beckmann MW, Niederacher D, Schnürch H-G, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer an tumour heterogeneity. *J Mol Med* 1997; 75: 429–39.
10. Lilienfeld AM. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 1956; 9: 927–34.
11. Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41: 315–29.
12. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146–51.
13. Bland KI. Risk factors as an indicator for breast cancer screening in asymptomatic patients. *Maturitas* 1987; 9: 135–61.
14. Bodian CA. Biologic markers in breast tissue. Benign breast diseases, carcinoma in situ, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 177–87.
15. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 315–29.
16. Prechtel K, Gehm O, Geiger G, Prechtel P. The histology of mastopathy and cumulative ipsilateral breast cancer sequence. *Pathologe* 1994; 15: 158–64.
17. Contesso G, Bertin F, Terrier P, Petit JY, Le M. What is „mastopathy at risk“ for the anatomopathologist? *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991; 86: 9–12.
18. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 605–13.
19. Stoll BA. Obesity and breast cancer. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 389–92.
20. Holly J. Insulin-like growth factor-I and new opportunities for cancer prevention. *Lancet* 1998; 351: 1373–5.
21. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Tozzi L. Lifelong menstrual pattern and risk of breast cancer. *Oncology* 1993; 50: 222–5.
22. Whelan EA, Sandler DP, Root JL, Smith KR, Weinberg CR. Menstrual cycle patterns and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1081–90.
23. den Tonkelaar I, de Waard F. Regularity and length of menstrual cycles in women aged 41–46 in relation to breast cancer risk: Results from the DOM project. *Breast Cancer Research and Treatment* 1996; 38: 253–8.
24. Olsson H, Landin-Olsson M, Gullberg B. Retrospective assessment of menstrual cycle length in patients with breast cancer, in patients with benign breast disease, and in women without breast disease. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 17–20.
25. Yuan J-M, Yu MC, Ross RK, Gao YT, Henderson BE. Risk factors for breast cancer in Chinese women in Shanghai. *Cancer Res* 1988; 48: 1949–53.
26. Whelan E, Sandler DP, Root JL, Smith KR, Weinberg CR. Menstrual cycle patterns and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1081–90.
27. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Spiegelman D, Speizer F, Willett WC. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 636–43.
28. Kangas L. Agonistic and antagonistic effects of antiestrogens in different target organs. *Acta Oncol* 1992; 31: 143–6.
29. Stomati M, Genazzani AD, Petraglia F, Genazzani AR. Contraception as prevention and therapy: sex steroids and the brain. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3: 21–8.
30. Ruehlmann DO, Mann GE. Actions of oestrogen on vascular endothelial and smooth-muscle cells. *Biochem Soc Trans* 1997; 25: 40–5.
31. Kassem M. Cellular and molecular effects of growth hormone and estrogen on human bone cells. *APMIS Suppl* 1997; 71: 1–30.
32. Moolgarkar SH, Day NE, Stevens RG 1980. Two-stage model for carcinogenesis: Epidemiology of breast cancer in females. *JNCI* 65: 559–69.
33. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer* 1992; 65: 945–9.
34. Goodwin PJ, De Boer G, Clark RM, et al. Cyclical mastopathy and premenopausal breast cancer risk: Results of a case control study. *Breast Cancer Res Treatm* 1994; 33: 63–73.

35. Ferguson DJ, Anderson TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the resting human breast. *Br J Cancer* 1981; 44: 177–81.
36. Korenman SG. Oestrogen window hypothesis of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1980; 1: 700–1.
37. Spicer DV, Pike MC. The prevention of breast cancer through reduced ovarian steroid exposure. *Acta Oncol* 1992; 31: 167–74.
38. Myriad. A reference for health care professionals. Myriad Genetic Laboratories, Salt Lake City, 1996.
39. Langenbeck U. Umwelt und Erbe in der Entstehung des Brustkrebses. *Dt Ärztebl* 1995; 92: A-2408–A-2413.
40. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Dailing JR, Ostrander EA. BRCA1 Mutations in a Population-based Sample of Young Women with breast cancer. *NEJM* 1996; 334: 137–42.
41. Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and Caretakers. *Nature* 1997; 386: 761–3.
42. Marx J. Possible function found for breast cancer genes. *Science* 1997; 276: 531–2.
43. D'Souza D, Thomas IM, Das BC. Variation in spontaneous chromosomal damage as a function of biologic rhythms in women. *Hum Genet* 1988; 79: 83–5.
44. Milner J, Ponder B, Hughes-Davies L, Seltmann M. Transcriptional activation function in BRCA2. *Nature* 1997; 386: 772–3.
45. Sabourin JC, Martin A, Baruch J, Truc JB, Gompel A, Poitout P. bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. *Int J Cancer* 1994; 59: 1–6.
46. Beckmann MW. Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen (Diskussion). *Dt Ärztebl* 1997; 94: A-1946–A-1947.
47. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Path* 1986; 10: 382–93.
48. Morgan DO. Principles of cdk regulation. *Nature* 1995; 374: 131–4.
49. Theriault RL. Hormone replacement therapy and breast cancer: an overview. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; May (Suppl 13): 87–90.
50. Prall OWJ, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CKW, Sutherland RL. Estrogen-induced activation of CDK4 and CDK2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-CDK2. *J Biol Chem* 1997; 272: 10882–94.
51. Tekmal RR, Ramachandra N, Gubba S, Durgam VR, Mantione J, Toda K, Shizuta Y, Dillehay DL. Overexpression of int-5/aromatase in mammary glands of transgenic mice results in the induction of hyperplasia and nuclear abnormalities. *Cancer Res* 1996; 56: 3180–5.
52. Longman SM, Buehring GC. Oral contraceptives and breast cancer. *Cancer* 1987; 59: 281–7.
53. Vogel PM, Geogiade NG, Fetter BE, Vogel FS, McCarty KS. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981; 104: 23–4.
54. Clarke CL, Sutherland RL. Progesterin regulation of cellular proliferation. *Endocr Rev* 1990; 11: 266–302.
55. Mullick A, Katzenellenbogen BS. Progesterone receptor synthesis and degradation in MCF-7 human breast cancer cells as studied by dense amino acid incorporation. Evidence for a non-hormone binding receptor precursor. *J Biol Chem* 1986; 261: 13236–43.
56. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery Jr CA, Shyamala G, Conneely OM, O'Malley BW. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev* 1995; 9: 2266–78.
57. Anderson TJ, Ferguson DJP, Raab GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46: 376–82.
58. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts JA, Harris M, Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58: 163–70.
59. Maudelonde T, Lauvaud P, Salazar G, Rochefort H. Progesterin treatment depresses oestrogen receptor but no cathepsin D levels in needle aspirates of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19: 95–102.
60. Neumann F, Schneider M. Die spezielle Bedeutung der Gestagene im normalen und neoplastischen Mammagewebe. *Acta Onkol* 1997; 100: 32–6.
61. Söderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlstrom K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 123–8.
62. Bu SZ, Yin DL, Ren XH, Jiang LZ, Wu ZJ, Gao QR, et al. Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer* 1997; 79: 1944–50.
63. Groshong SD, Owen GI, Grimison B, Schauer IE, Todd MC, Langan TA, Sciafani RA, Lange CA, Horwitz KB. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27(Kip1). *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1593–607.
64. Cline JM, Söderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz B. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 93–100.
65. Paul L, Skegg DC, Spears GF. Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *BMJ* 1989; 299: 759–62.
66. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot medroxyprogesterone acetate. A multinational study. *Lancet* 1991; 338: 833–8.
67. Mol JA, van Garderen F, Rutterman GR, Rijnberk A. New insight in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dogs, cats and Humans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 57: 67–71.
68. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Derroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393–6.
69. Campagnoli C, Biglia N, Cantamessa C, Di Sario MM, Lesca L. Effect of progestins on IGF-1 serum levels in estrogen treated postmenopausal women. *Zentralbl Gynäkol* 1997; 119: 7–11.

70. Kleinman EL (ed). Hormonal contraception. IPPF Medical Publications, London, 1990.

71. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713–27.

72. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. BMJ 1999; 318: 96–100.

73. Kuhl H. Orale Kontrazeptiva und Mammakarzinomrisiko. Akt Onkol 1998; 100: 85–91.

74. Harding C, Knox WF, Faragher EB, Baidam A, Bundred NJ. Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: prospective study in screening unit BMJ 1996; 312: 1646–7.

75. None. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Contraception 1996; 54: 1S–106S.

76. Birkhäuser M. Hormonersatztherapie nach Behandlung eines Mammakarzinoms. Akt Onkol 1997; 100: 92–117.

77. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA 1990; 264: 2648–53.

78. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogen and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. NEJM 1995; 332: 1589–93.

79. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs Ch, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. NEJM 1997; 336: 1769–75.

80. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. Arch Intern Med 1991; 151: 67–72.



Dr. med. Hajo Wawrzyn

Geboren 1965 in Hamburg. Hochschulreife 1985, Studium der Humanmedizin von 1988 bis 1995 in Lübeck und Hamburg, Promotion in Hamburg, klinische Weiterbildung in Innerer Medizin in Hamburg, in Innerer Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie, Rheumatologie und Nuklearmedizin in Konstanz. Wissenschaftliche Ausbildung bei Prof. Dr. Hesch in Konstanz, ab April 1999 bei Prof. Dr. Mann an der Univ.-Klinik in Essen.

Bisherige wissenschaftliche Schwerpunkte: molekulargenetische und hormonelle Aspekte bei der Entwicklung des Mammakarzinoms in Zusammenarbeit mit dem Karolinska-Institut (Stockholm), Schilddrüsenautonomie, Immunthyreopathie.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. H. Wawrzyn
D-45239 Essen, Effmannstraße 14
E-mail: hajo.wawrzyn@t-online.de

81. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer: lecture presented at the Consensus Development Conference of the EMS, 1995, Montreux, 8.–10.9.1995.

82. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. JAMA 1995; 74: 137–42.

83. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. Cancer Causes Control 1996; 7: 449–57.

84. Gambrell RD. Hormone replacement therapy and breast cancer. Maturitas 1987; 9: 123–33.

85. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RB, Beckmann EM. Estrogen replacement. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet Gynecol 1979; 54: 74–9.

86. Kaufmann DW, Miller DR, Rosenberg L, Helmrich SP, Stolley P, Schottenfeld D,

Shapiro S. Noncontraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. JAMA 1984; 252: 63–7.

87. Lauritzen C, Meier F. Risks of endometrial and mammary cancer morbidity and mortality in longterm oestrogen treatment. In: Van Herendal HB, Riphagen FE, Goessens L, van der Pas H (eds). The climacteric – an update. MTP press, Lancaster, 1984; 207–16.

88. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. Int J Cancer 1988; 42: 832–8.

89. Plu-Bureau G, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais Jarvis P. Progestogen use and the decreased risk of breast cancer in a cohort of pre-menopausal women with benign breast disease. Br J Cancer 1994; 70: 270–7.

90. Russo IH, Russo J. Hormone prevention of mammary carcinogenesis: a new approach in anticancer research. Anticancer Res 1988; 8: 1247–64.

91. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, Barbieri RL, Teoh SK, Rothman M, Gao X, Sholar W. Effects of Alcohol Ingestion on Estrogens in Postmenopausal Women. JAMA 1996; 276: 1747–51.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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