

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

SCHNEIDER HPG

Hormonsubstitution und Karzinomrisiko

Journal für Menopause 2001; 8 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Schweiz), 24-26

Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Deutschland), 25-27

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



HORMONSUBSTITUTION UND KARZINOMRISIKO

EINLEITUNG

Offenbar sind mehr als 40 % aller neu diagnostizierten Karzinome der Frau hormonabhängig. Neben dem Endometriumkarzinom gehören hierzu vor allem der Brust- und der Eierstockkrebs. Klinische und epidemiologische Untersuchungen zur Hormonabhängigkeit von Malignomen, sofern sie keine vielfach gesteigerten Risikounterschiede erkennen lassen, setzen biologische Plausibilität zur korrekten Interpretation von Abhängigkeiten und Zusammenhängen voraus. Unsere gegenwärtigen experimentellen Kenntnisse einer hormonellen Abhängigkeit sowohl der zellulären Proliferation wie auch ihrer Apoptose weisen darauf hin, daß Hormone mit dem Tumorzellwachstum interferieren können. Eine hormoninduzierte zelluläre Expression von Onkogenen ist auch beobachtet worden. Es fehlt jedoch jeglicher Beweis einer hormonellen Induktion von Malignomen.

MAMMAKARZINOM

Die Re-Analyse von 90 % aller verfügbaren epidemiologischen Brustkrebs-Daten bei mehr als 160.000 Frauen aus 51 Untersuchungszentren weist auf dessen Zunahme bei gegenwärtiger oder vergangener Hormoneinnahme von 2,3 % pro Jahr hin. Angesichts der Latenz für die Entstehung eines Mammakarzinoms von zehn Jahren bis zu dessen klinischem Nachweis sind insbesondere epidemiologische Daten einer entsprechend längerfristigen Hormonexposition aussagefähig. Die Gruppe der über zehn bis

vierzehn Jahre Hormonsubstituierten produziert in der großen epidemiologischen Re-Analyse jedoch kein erhöhtes Risiko (RR = 1,09). Weniger aggressive Tumoren und bessere Überlebensraten lassen einen erheblichen Nachweisfehler (detection bias) vermuten. Frauen mit HRT-Erfahrung haben ein geringeres Brustkrebs-Sterblichkeitsrisiko. Obwohl mehr als zehn große epidemiologische Untersuchungen diesen Zusammenhang bestätigen, mag bei den Hormoneinnehmerinnen die zuverlässigere Vorsorge zu einem früheren Tumornachweis und damit zu einer besseren Prognose führen; biologische Mechanismen im Sinne einer Bevorzugung prognostisch günstiger Tumorformen sind jedoch nicht auszuschließen.

Die kürzlich erneut angefachte Diskussion um ein höheres Brustkrebsrisiko bei kombinierter Östrogen-Gestagen-Substitution (HRT) wirft erhebliche Fragen hinsichtlich der Validität solcher Untersuchungen auf; die größere Zahl der Studien findet den Zusammenhang nicht, diejenigen mit höher errechnetem Risiko bei Gestagenzusatz sind in zwei Drittel der Fälle statistisch nicht signifikant und leiden unter auffallend geringen Fallzahlen. Deshalb hat Speroff kürzlich das unterstellte zusätzliche Gestagenrisiko nach sorgfältiger Einzelanalyse als nicht begründet zurückgewiesen [1].

Als Resultat einer optimierten Diagnostik und Therapie gibt es heute mehr Brustkrebsüberlebende als je zuvor. Deren nichtonkologische Gesundheitsprobleme bilden eine zunehmende medizinische Herausforderung. Als Folge eines vermehrten Screenings beobachten wir eine Zunahme nichtinvasiver und kleiner, inva-

siver und lymphknotennegativer Mammakarzinome; in deren Folge nehmen offenbar auch die Fünf-Jahres-Überlebensraten des Brustkrebs seit 1979 zu.

Aus der verfügbaren epidemiologischen Erfahrung läßt sich kein Argument für ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Hormonsubstitution ableiten. *Einflüsse des Lebensstils*, wie z. B. Alkoholkonsum, sind offenbar bedeutsamer. Die *familiäre Häufung von Brustkrebs* bei Verwandten ersten Grades und das in wenigen Familien beobachtete Auftreten von Brustkrebs in jungem Alter (early-onset breast cancer) haben zur Identifikation und Kartierung der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene BRCA-1 und BRCA-2 geführt. Funktionell werden diese Gene der Gruppe der Tumorsuppressoren zugeordnet. Die prophylaktische Ovariectomie bei Frauen mit einer nachgewiesenen BRCA-1-Mutation, die bisher weder an einem Brust-, noch an einem Ovarialkarzinom erkrankten und sich keiner prophylaktischen Mastektomie unterzogen hatten, ergab im Vergleich zu nichtovarektomierten Frauen, die ebenfalls BRCA-1-Mutationen aufwiesen, eine Risikoreduktion der Brustkrebs-erkrankung auf 0,53 (CI 0,33–0,84). Eine Hormonsubstitution der Mutationsträgerinnen nach durchgeführter prophylaktischer bilateraler Ovariectomie konnte diesen positiven Effekt nicht negativ beeinflussen [2].

ENDOMETRIUMKARZINOM

Die Östrogensubstitution (ERT) ist mit einem höheren *Endometriumkarzinomrisiko* assoziiert worden.

Obwohl das Lebenszeitrisko einer Frau, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, eher gering ist, haben Untersuchungen in den siebziger Jahren dessen Risiko bei ERT bis auf 7,6 erhöht gefunden. Untersuchungen in den achtziger Jahren zur malignen Transformation haben dann einen Zusammenhang mit zwei wesentlichen Faktoren herausgearbeitet – der Dosis in der Östrogen-Monotherapie und ihrer Anwendungsdauer. Das relative Risiko der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms unter ERT liegt wahrscheinlich in der Größenordnung von 4 bis 7.

Die zusätzliche Verabfolgung eines Gestagens führt auch nach neueren Untersuchungen zu einer klaren Absenkung des Endometriumkarzinomrisikos in die Größenordnung von Frauen ohne Hormoneinnahme. Dabei besteht eine Abhängigkeit von der Dauer und weniger von Dosis und Typ des eingesetzten Gestagens. Zahlreiche Observationsstudien unterstützen die Vorstellung, daß ein Endometriumkarzinom nicht mehr als absolute Kontraindikation gegen eine Hormonsubstitution betrachtet werden kann. Es sind keine Falldarstellungen bekannt geworden, die über eine Exazerbation eines Endometriumkarzinoms unter HRT berichtet hätten. Da alle bisher vorliegenden Untersuchungen retrospektiver Natur sind, bedarf es weiterer prospektiver, randomisierter Studien, um letzte therapeutische Sicherheit zu gewinnen.

OVARIALKARZINOM

Aus epidemiologischer Sicht wird die Chance, an einem *Ovarialkarzinom* zu erkranken, vor allem durch den Paritätsstatus und eine

positive Familienanamnese bestimmt. Das Erkrankungsrisiko Mehrgebärender ist deutlich geringer als das nulliparer Frauen. Hinsichtlich des Einflusses von Menarchealter und natürlichem Menopausealter wird kein epidemiologisches Muster erkennbar.

Weder in Hospital- noch in Populationsstudien konnten Belege für eine Beeinflussung des Ovarialkarzinomrisikos durch Östrogensubstitution gefunden werden. Es fehlen Untersuchungsergebnisse nach kombinierter Östrogen- und Gestagen-Substitution in der Postmenopause. Die Ärzteschaft zögert nach wie vor, eine Hormonsubstitution für Frauen zu verschreiben, die wegen eines Ovarialkarzinoms behandelt wurden; ein Haupteinwand ist die Tatsache, daß 60 % aller Ovarialtumoren Steroidhormonrezeptoren enthalten; Colombo et al. [3] haben frühe Ovarialkarzinomstadien prämenopausaler Frauen (jünger als 40 Jahre) mit nachfolgender Schwangerschaft untersucht; ein Einfluß der hohen Östrogen- und Progesteronserumspiegel in der Schwangerschaft auf das Überleben wurde nach konservativer Behandlung des Ovarialkarzinoms nicht gefunden. Erstaunlich wenig Information ist verfügbar zur Frage der HRT nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms. Die einzig verfügbare Untersuchung an Fünfzigjährigen und Jüngeren nach Ovarialkarzinom und mit nachfolgender ERT ergab keinen negativen Einfluß auf das krankheitsfreie Überleben; dies sind Ergebnisse aus einer Gruppe von 78 Frauen mit ERT nach Hysterektomie und bilateraler Ovariektomie, verglichen mit 295 Frauen ohne HRT [4].

Insgesamt ergibt sich aus der Literatur kein Hinweis auf eine

Exazerbation eines Ovarialkarzinoms durch HRT. Besteht eine Indikation zur Hormonsubstitution bei Ovarialkarzinomüberlebenden, so sollte diese nicht vorenthalten werden, da nicht die geringsten Hinweise hinsichtlich einer Verschlechterung der Prognose des Ovarialkarzinoms vorliegen.

KARZINOME ANDERER ORGANE

Das Krebsrisiko anderer hormonaler Zielorgane der Frau in Abhängigkeit von einer Hormonersatztherapie läßt sich in folgender Weise zusammenfassen: Obwohl eine HRT die Steroidrezeptoren im Drüsenepithel der Endozervix beeinflussen kann, ist keine Korrelation mit dem *Zervixkarzinom* nachgewiesen worden. Es gibt auch keine Informationen über eine Abhängigkeit des *Vaginal-* oder *Vulvakarzinoms* von einer HRT. Berichte über einen nachteiligen Einfluß der HRT auf das *uterine Sarkom* fehlen. Bei Überleben eines uterinen Leiomyosarkoms kann – ähnlich wie bei einem Endometriumkarzinom – eine HRT erwogen werden.

Epidemiologische Hinweise auf eine Assoziation von *kolorektalen Karzinomen* mit der Hormonsubstitution legen eine inverse Beziehung nahe. Eine eindeutige Reduktion des relativen Risikos auf 0,5 bis 0,8 ist unter gegenwärtiger HRT beobachtet worden. Untersuchungen hinsichtlich der Dauer der Hormonsubstitution sind weniger konsistent. Es gibt nur wenige empirische Hinweise auf die Hypothese, daß das reduzierte Risiko unter HRT auf ein aggressiveres Screening und die Entfernung adenomatöser Polypen zurückzuführen wäre. Die

größte Reduktion des Risikos ist für Tumoren eher im proximalen als im distalen Kolon nachgewiesen worden. Jüngere Untersuchungen weisen auch auf eine Reduktion kolorektaler Polypen hin. Auch hier gilt, daß weitere klinische Untersuchungen an einer Hochrisikopopulation sowie langfristige prospektive Interventionsstudien erforderlich sind, um die beobachteten Zusammenhänge zu erhärten.

KONKLUSION

Insgesamt bleibt festzustellen, daß eine Hormonsubstitution

- die Brustkrebssterblichkeit absenkt,
- frühe Brustkrebsstadien in ihrer Entwicklung entweder fördert oder selektiv beeinflusst,
- das erhöhte Endometriumkarzinomrisiko nach Östrogen-Monotherapie durch Gestagen-gabe aufhebt (dabei wird ein krankheitsfreieres und verlängertes Überleben bei aktuellen Einnehmerinnen beobachtet),
- das kolorektale Karzinom um mindestens 15 bis 20 % reduziert,
- die Karzinome des Ovars, der Vulva, der Vagina und der Zervix offenbar unbeeinflusst läßt,
- insbesondere langfristig die Mortalität der Karzinome des Reproduktionstraktes der Frau reduziert.

Literatur:

1. Speroff L. Postmenopausal estrogen-progestin therapy and breast cancer. *Climacteric*, in press.
2. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation



Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. P. G. Schneider

1934 in Sachsen geboren. Von 1956 bis 1961 Medizinisches Studium in Kiel und Graz. 1961 Medizinisches Staatsexamen in Kiel. Von 1963 bis 1967 Wissenschaftlicher Assistent der Universitäts-Frauenklinik Kiel. 1967–1969 Research Fellow der Deutschen Forschungsgemeinschaft am

Department of Physiology, University of Texas, South Western Medical School, Dallas. Von 1969–1970 Research Associate am Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor. 1970 Schoeller-Junkmann-Preis der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Von 1970 bis 1975 Wissenschaftlicher Assistent und Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Ulm, Wissenschaftlicher Rat und Professor. 1975 bis heute Direktor der Universitäts-Frauenklinik Münster. 1978–1981 Executive Board der International Menopause Society. 1984–1985 Dekan der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms Universität Münster. 1988–1989 Herausgeber der „Gynäkologischen Rundschau“. 1989 bis heute Direktor der Universitäts-Frauenklinik Münster. 1992 Direktor der Staatlichen Hebammenschule an der Universitäts-Frauenklinik Münster. 1991–1994 Herausgeber des „Zentralblatts für Gynäkologie“. 1992 bis heute Mitglied von International Advisory Boards in Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 1993 bis heute Executive Board der European Menopause Society. 1994 Ehrenmitglied der Russischen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie. 1994 bis heute Chefherausgeber des „Zentralblatts für Gynäkologie“. Von 1995 bis 1998 Präsident der Deutschen Menopause Gesellschaft. 1996 J.-E.-Purkyne-Medaille der Societas Medicinae Bohemica. 1996 Vorsitzender des Council of Affiliated Menopause Societies der International Menopause Society. 1997 Mitglied des FIGO Expert Advisory Panel on Menopause. 1998 Präsident der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

1999 Verleihung der Ehrendoktorwürde durch die Russische Akademie der Wissenschaften. 1999 Präsident der Internationalen Menopausegesellschaft ab 2002.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. P. G. Schneider
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde,
Universität Münster
D-48129 Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33
e-mail: H.P.G.Schneider@uni-muenster.de

carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475–9.

3. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolor DL, Torre V, Maggioni C. Controversial issues in the management of early ovarian epithelial cancer: Conserva-

tive surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 47–51.

4. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *Brit Med J* 1991; 302: 259–62.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)