

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUHL H

Epidemiologie, Mammakarzinom und Hormonersatztherapie

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Österreich), 5-9

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Schweiz), 7-11

*Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Deutschland)
6-10*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Epidemiologie, Mammakarzinom und Hormonersatztherapie

H. Kuhl

Die Hormonsubstitution (HRT) erhöht das relative Risiko des Mammakarzinoms im Durchschnitt um etwa 35 %. Diese Risikozunahme wurde 1997 in der großen Oxford-Reanalyse festgestellt und in den folgenden Jahren immer wieder bestätigt. Sie bedeutet, daß in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren die Zahl der Brustkrebsdiagnosen nach einer 5jährigen HRT von 45 auf 47 und nach 10jähriger HRT auf 51 ansteigt. Dieses Risiko ist vergleichbar mit dem anderer Risikofaktoren, wie z. B. frühe Menarche, späte erste Geburt, Kinderlosigkeit, späte Menopause oder Alkoholkonsum. Die unter der HRT diagnostizierten Tumoren sind im Durchschnitt weniger aggressiv und haben eine günstigere Prognose, wie mehrere große Untersuchungen zeigten. In der WHI-Studie war das Risiko unter der HRT nur bei solchen Frauen erhöht, die bereits vor der Studie mit Hormonen behandelt worden waren. In der noch laufenden Untersuchung der WHI mit einer alleinigen Estrogentherapie ist bisher noch keine Risikoerhöhung festgestellt worden. Offensichtlich spielt die Kombination mit Gestagenen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des Mammakarzinoms. In mehreren neuen Fall-Kontroll-Studien wurde gezeigt, daß eine signifikante Zunahme des Brustkrebsrisikos in erster Linie unter der Estrogen-Gestagen-Therapie und nicht unter der Estrogensubstitution beobachtet wird, wobei es sich um lobuläre Mammakarzinome handelt. Dies ist mit der erheblichen Verstärkung der estrogenabhängigen Proliferation des Brustdrüsengewebes durch das Gestagen zu erklären. Weder Estrogene noch Gestagene wirken beim Menschen mutagen/karzinogen. Die Zunahme der mammographischen Dichte unter der HRT, die innerhalb von 2 Wochen nach dem Absetzen verschwindet, ist – ähnlich wie in der Lutealphase – vermutlich auf eine vermehrte Vaskularisierung, Vasodilatation und Wassereinlagerung zurückzuführen. Da der Gestagenzusatz nur dem Schutz des Endometriums dient und häufig mit Nebenwirkungen verbunden ist, stellt sich die Frage, ob man nicht nur für die Estrogentherapie, sondern auch für den Gestagenzusatz eine individuelle Indikation fordern sollte.

Schlüsselwörter: Mammakarzinomrisiko, Hormonsubstitution, Estrogentherapie, Gestagenzusatz, mammographische Dichte

Epidemiology of Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy. The hormone replacement therapy (HRT) increases the relative risk of breast cancer by about 35 % on average. This increase in risk has been ascertained in 1997 in the large Oxford reanalysis, and has been repeatedly confirmed in the subsequent years. It means that during a follow-up period of 20 years the number of breast cancer diagnoses increases from 45 to 47 in women who used HRT for 5 years and to 51 after 10 years of HRT. This risk is comparable with that of other risk factors, e.g., early menarche, late first birth, nulliparity, late menopause, or alcohol use. The tumours diagnosed under HRT are on average less aggressive and have a more favourable prognosis, as shown by several large studies. In the WHI study, breast cancer risk was elevated by HRT only in those women who had already been treated with hormones before the study. In that study arm of the WHI using estrogens only which is still continued, no elevation of risk has been observed so far. Obviously, the combination with the progestogen plays a crucial role in the development of breast cancer. Recent case-control studies revealed that a significant increase in risk which concerns only lobular breast cancer, is observed primarily under estrogen-progestogen therapy, but not in women treated with estrogens only. This can be explained by the considerable enhancement by the progestogen of the estrogen-dependent proliferation of mammary tissue. In humans, neither estrogens nor progestogens are mutagenic/carcinogenic. The increase in mammographic density during HRT which is reversible within 2 weeks after discontinuation, probably refers to an increased vascularity, vasodilation and edema – similar to the luteal phase. As the additional progestogen is only used for protection of the endometrium and is frequently associated with adverse effects, the question arises whether or not an individual indication must be required not only for the estrogen therapy, but also for the addition of progestogens. *J Menopause* 2003; 10 (4): 5–9.

Key words: Breast cancer risk, hormone replacement therapy, estrogen therapy, additional progestogen, mammographic density

Trotz einer Vielzahl experimenteller und epidemiologischer Untersuchungen ist es bisher nicht gelungen, die exakte Rolle der Sexualsteroiden bei der Entwicklung des Mammakarzinoms aufzuklären. In der Vergangenheit konzentrierte sich das Interesse auf den Einfluß der Estrogene, denen man aufgrund der Ergebnisse von Tierversuchen karzinogene Eigenschaften zugeschrieben hat. Darüber hinaus besteht kein Zweifel, daß das Mammakarzinomrisiko mit der Dauer der Exposition gegenüber endogenen oder exogenen Sexualsteroiden während der gesamten Lebenszeit korreliert. Dies wird durch einige der bekannten Risikofaktoren, wie z. B. eine frühe Menarche, späte Menopause oder eine langfristige Hormonsubstitution, belegt [1]. Dabei ähnelt das mit der Hormonsubstitution verbundene relative Risiko dem von anderen Risikofaktoren, es liegt wie bei einer frühen Menarche oder einer späten ersten Geburt im Bereich von 1,3 bis 1,4 (Tab. 1). Es gibt epidemiologische Hinweise darauf, daß dieser Einfluß vor allem auf den proliferativen Effekt der Estrogene und Gestagene zurückzuführen ist, der zu einem rascheren Wachstum solcher Tumorzellklone führt, welche noch Estrogenrezeptoren aufweisen. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, daß die unter Hormoneinfluß diagnostizierten Tumoren weniger aggressiv sind und eine günstigere Prognose haben. Eine karzinogene Wirkung der Estrogene, die man unter speziellen Versuchsbedingungen bei Nagern

beobachtete, dürfte beim Menschen ohne klinische Relevanz sein [2]. Dafür spricht, daß die Risikoerhöhung nur solche Organe betrifft, bei denen es unter Estrogeneinfluß zur Epithelproliferation kommt (Endometrium und Brustdrüse). Dazu kommt, daß sich das erhöhte Risiko des Mammakarzinoms, welches eine Latenzzeit von 10–15 Jahren aufweist, innerhalb weniger Jahre nach Absetzen der Hormonsubstitution wieder normalisiert. Im Gegensatz zum Mammakarzinom führt die Hormonsubstitution zu einer Senkung des Kolonkarzinomrisikos, obwohl bei oraler Hormontherapie das Kolon einer hohen Estrogenbelastung ausgesetzt ist.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung des Mammakarzinoms

	Relatives Risiko
Männer : Frauen	1 : 100
Alter 25 Jahre : Alter 45 Jahre	1 : 20
Menopause mit 42 Jahren : Menopause mit 52 Jahren	1 : 2
Menarche mit 14 Jahren : Menarche mit 11 Jahren	1 : 1,3
Multiparität : Nulliparität	1 : 1,3
Erste Geburt mit 20 Jahren : erste Geburt mit 35 Jahren	1 : 1,4
5 Jahre Stillen : kein Stillen	1 : 1,2
Keine Ovulationshemmer : Anwendung von Ovulationshemmern	1 : 1,1
Keine Hormonsubstitution : mit Hormonsubstitution	1 : 1,3
Kein Alkohol : Alkoholkonsum \geq 20 g täglich	1 : 1,3

Aus der Universitäts-Frauenklinik, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/M., Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Herbert Kuhl, Universitäts-Frauenklinik, Experimentelle Endokrinologie, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt; E-Mail: H.Kuhl@em.uni-frankfurt.de

Risiko unter der Hormonsubstitution

Die Frage, ob die Hormonsubstitution das Mammakarzinomrisiko erhöht, war über Jahrzehnte umstritten, da die epidemiologische Datenlage sehr inkonsistent war. Beispielsweise wurde in einer Studie mit einer für die USA repräsentativen Kohorte von 8600 Frauen keine Zunahme des Brustkrebsrisikos durch die Hormonsubstitution – auch nicht bei Langzeitbehandlung – gefunden (relatives Risiko 0,8) [3]. Die Situation änderte sich erst mit der Publikation der großen Reanalyse aus Oxford 1997, welche die Unterlagen der wichtigsten bis dahin veröffentlichten Studien gemeinsam auswerten konnte. Die zur Verfügung stehende große Zahl von 52.705 Mammakarzinomfällen und 108.411 Kontrollen stellte eine solide Grundlage für die Risikoberechnung dar [4]. Von den Frauen befand sich insgesamt ein Drittel in der Postmenopause, von denen wiederum ein Drittel vor oder unter der Diagnose mit Hormonen substituiert worden war („ever user“). Die Ergebnisse zeigten eine Zunahme des Mammakarzinomrisikos mit der Dauer der Hormonsubstitution, wobei es durch eine Behandlung über mehr als 5 Jahre (im Mittel über 11 Jahre) um 35 % ansteigt. Das Risiko erhöht sich pro Jahr Hormonbehandlung um 2,3 % und entspricht damit der Risikozunahme bei einer Verschiebung der Menopause um ein Jahr [4]. Bei 45 von 1000 Frauen, die im Alter von 50 Jahren die Menopause erleben, wird bis zum Erreichen des 70. Lebensjahres ein Mammakarzinom entdeckt. Werden diese 1000 Frauen mit Hormonen substituiert, erhöht sich die Zahl der Mammakarzinomdiagnosen bei einer 5jährigen Hormontherapie um 2, bei 10jähriger Behandlung um 6 und bei 15jähriger Substitution um 12 Fälle. Es zeigte sich, daß die zusätzlichen Fälle seltener metastasierten und eine günstigere Prognose aufwiesen. Das erhöhte Risiko ging innerhalb weniger Jahre nach Absetzen der Hormone wieder zurück. Eine Analyse der möglichen Einflußfaktoren ergab bei den Frauen, die mit Hormonen behandelt wurden, keinen Zusammenhang zwischen Risiko und Typ oder Dosis des Estrogens, des zusätzlichen Gestagens sowie vieler Risikofaktoren, was z. T. durch fehlende Angaben zu erklären ist. Lediglich der Body-Mass-Index spielte eine Rolle, denn die hormonabhängige Risikoerhöhung traf nur auf schlanke Frauen zu [4]. Dies ist damit zu erklären, daß adipöse Frauen wegen der eigenen Estrogenproduktion bereits ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen [5], und erklärt auch, warum die Hormonsubstitution nur bei schlanken und nicht bei adipösen Frauen das Risiko erhöht. Eine neue Publikation der Nurses' Health Study beschäftigte sich mit dem Einfluß von Alkohol und Hormonsubstitution auf das Brustkrebsrisiko. Ein durchschnittlicher Tageskonsum von über 20 g Alkohol erhöht das relative Risiko um 33 %, eine 5jährige Hormontherapie um 49 %, während beide Faktoren zusammen das Risiko verdoppeln [6].

Die günstigere Prognose der zusätzlichen unter Hormontherapie entdeckten Fälle wird durch eine amerikanische prospektive Kohortenstudie mit 422.000 Frauen gestützt, die eine signifikante Senkung der Mortalität wegen Mammakarzinom fand [7]. Zu ähnlichen Ergebnissen wie die Oxford-Reanalyse kamen auch zwei große randomisierte Untersuchungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei der HERS-Studie wurden 2763 postmenopausale Frauen mit koronarer Herzerkrankung über 4,1 Jahre entweder mit Placebo oder kontinuierlich mit einer Kombination von 0,625 mg konjugierten Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) behandelt [8]. Dabei erhöhte die Hormonsubstitution das Mammakarzinomrisiko nichtsignifikant um 38 %, wobei das

absolute Risiko von 4,5 auf 6,2 pro 1000 Frauen jährlich anstieg. Die Fortsetzung der Behandlung bei insgesamt 2321 Frauen um weitere 2,7 Jahre ergab nur noch eine Risikozunahme um 8 %, so daß über einen Zeitraum von 6,8 Jahren das Brustkrebsrisiko in der CEE/MPA-Gruppe um 27 %, d. h. von 4,7 auf 5,9 pro 1000 Frauen pro Jahr, anstieg [8].

Bedeutung der Gestagene

Bei der WHI-Studie, die u. a. wegen des Mammakarzinomrisikos vorzeitig beendet wurde (im Durchschnitt nach 5,2 Jahren), hatte man 16.608 postmenopausale Frauen (Alter bei Studienbeginn 50–79 Jahre) randomisiert entweder mit Placebo oder kontinuierlich mit CEE/MPA behandelt. Dabei wurde insgesamt eine Erhöhung des relativen Risikos für ein invasives Mammakarzinom um 26 %, d. h. von 3,0 auf 3,8 Fälle pro 1000 Frauen pro Jahr, beobachtet [9]. Der Anstieg wurde aber erst im 5. Behandlungsjahr erkennbar und betraf nur solche Frauen, die bereits vor Studienbeginn über einen bestimmten Zeitraum mit Hormonen behandelt worden waren. Bei Frauen ohne vorherige Substitution (74 %) war das Risiko mit 1,06 nicht erhöht [9]. Da die gesamte Dauer der Hormonexposition in die Berechnung eingehen muß, ist ein erheblich niedrigeres relatives Risiko anzunehmen. Ein weiterer Studienarm mit insgesamt 10.739 hysterektomierten Frauen, die mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen (ohne Gestagen) oder Placebo behandelt werden, wird dagegen fortgesetzt. Offensichtlich ist unter der reinen Estrogenotherapie noch keine Zunahme der Mammakarzinomdiagnosen beobachtet worden [9].

Während noch vor einiger Zeit den Gestagenen ein protektiver Effekt hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos zugeschrieben wurde – sofern sie kontinuierlich angewendet werden –, verdichtet sich in jüngster Zeit der Verdacht, daß genau das Gegenteil der Fall ist. Die auf *In-vitro*-Beobachtungen gegründete Hypothese ist von der Epidemiologie widerlegt worden, die vorliegenden Daten lassen sogar den Schluß zu, daß mit der zusätzlichen Anwendung der Gestagene ein höheres Brustkrebsrisiko verbunden ist als mit den Estrogenen allein. Auch die Gestagene werden in der Liste der IARC als Karzinogene geführt, doch wirkt sich hierbei eher die Verstärkung der estrogenabhängigen Proliferation aus.

Dies gilt auch für das endogene Progesteron, welches in der Lutealphase die Mitoserate erhöht. In einer Untersuchung der seit vielen Jahren laufenden Nurses' Health Study wurde gefunden, daß unregelmäßige bzw. anovulatorische Zyklen im Alter zwischen 18 und 22 Jahren das Risiko, später an Brustkrebs zu erkranken, um etwa 60 % senken [10]. Da bei diesen Frauen kein Estrogenmangel besteht, aufgrund der fehlenden Ovulationen jedoch kein Progesteron gebildet wird, ist das geringere Risiko dem Fehlen des natürlichen Gestagens zuzuschreiben. Dementsprechend ist es weniger die Lebenszeitexposition gegenüber Estrogenen allein, sondern vielmehr gegenüber Estrogenen plus Gestagenen, die mit dem Risiko des Mammakarzinoms korreliert. Auch der protektive Effekt des Stillens läßt sich mit der Suppression der Ovulation und dem damit verbundenen Progesteronmangel erklären [11].

Bereits 1996 wurde in einer schwedischen Kohortenstudie mit einer Beobachtungszeit von über 13 Jahren festgestellt, daß weder Estradiol noch konjugierte Estrogene das Brustkrebsrisiko erhöhen, während die zyklische Therapie mit einem Estrogen/Gestagen-Präparat das Risiko signifikant um 30 % steigerte [12]. In einer qualitativen Übersicht wiesen Bush et al. [13] nach, daß die vorliegen-

den 45 Studien, die zwischen 1975 und 2000 in peer-reviewed Journalen veröffentlicht worden waren, für die reine Estrogensubstitution ein relatives Risiko (RR) im Bereich von 1,0 ergaben. Davon fanden 20 % ein RR von weniger als 0,9, 47 % ein RR zwischen 0,9 und 1,1 und 33 % ein RR über 1,1 [13]. Für die Estrogen/Gestagen-Therapie fanden Bush et al. insgesamt ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko, wobei sie auf die Inkonsistenz der Ergebnisse hinwiesen [13]. Übereinstimmend wurde in allen Studien eine Senkung der Mortalität wegen Brustkrebs unter der Hormonsubstitution ermittelt [13].

Die langfristige Therapie mit Estrogen/Gestagen-Präparaten führt jedoch zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos [14, 15]. Eine Ausnahme stellt eine Fall-Kontroll-Studie aus Schweden dar, bei der das höchste Risiko unter der reinen Estrogentherapie festgestellt wurde, während man bei zusätzlicher Anwendung von Progesteronderivaten keine Risikoerhöhung fand [16]. Diese Befunde und die im Vergleich zu den Ergebnissen der Oxford-Reanalyse, der HERS- und WHI-Studie zu hohen relativen Risiken – die nach Absetzen nicht zurückgehen – lassen vermuten, daß die schwedische Untersuchung mit erheblichen Bias belastet ist. Die bisher vorliegenden Studien zur Mortalität wegen Brustkrebs ergaben in allen Fällen eine Abnahme unter der Hormonsubstitution [13].

Der ungünstige Effekt des Gestagenszusatzes auf das Mammakarzinomrisiko wird durch neue Untersuchungen bestätigt. Eine kanadische Fall-Kontroll-Studie fand unter einer Langzeittherapie (über 10 Jahre) mit Estrogenen allein ein relatives Risiko von 1,74 (nicht signifikant) und mit Estrogen/Gestagen-Präparaten eine signifikante Zunahme des Risikos auf 3,38 [17]. Eine amerikanische Studie stellte unter der Estrogensubstitution keine Risikozunahme fest, während die sequentielle und kontinuierliche Therapie mit Estrogenen und Gestagenen einen Trend zur Erhöhung des Brustkrebsrisikos zeigte, der aber nur bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie über mehr als 5 Jahre signifikant war (relatives Risiko 1,45) [18]. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie über die Prävention von Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen mit 40.000 postmenopausalen Frauen wurde kein signifikanter Effekt einer reinen Estrogentherapie gefunden, während eine Langzeittherapie mit Estrogenen und Gestagenen das Mammakarzinomrisiko signifikant erhöhte. Dieser Effekt betraf aber nur die kontinuierlich-kombinierte Therapie und nicht die sequentielle Behandlung. Dabei stieg das Risiko mit der Estrogendosis an [19]. Eine andere Fall-Kontroll-Studie fand unter der Estrogentherapie keine Zunahme des Risikos, aber einen signifikanten Anstieg auf 1,4 unter der Behandlung mit Estrogen/Gestagen-Präparaten. Dabei betraf die Risikoerhöhung nur die lobulären invasiven Mammakarzinome, während bei den duktalem und anderen nichtlobulären Karzinomen kein signifikanter Einfluß zu beobachten war [20]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere Untersuchung, die ebenfalls nur bei den lobulären und nicht bei den duktalem Mammakarzinomen eine Zunahme des Risikos fand. Dabei betrug das relative Risiko unter der langfristigen kontinuierlich-kombinierten Estrogen/Gestagen-Therapie 2,5 [21] (Tab. 2).

Es ist schon lange bekannt, daß die Mitoserate des Brustdrüsenepithels der Frau in der Follikelphase gering ist und in der Lutealphase – ebenso wie die Apoptoserate – zunimmt [22]. Untersuchungen sowohl mit Rhesusaffen als auch mit postmenopausalen Frauen haben gezeigt, daß eine reine Estrogenbehandlung die Proliferation des Brustdrüsenepithels nur leicht erhöht. Eine Kombination der Estrogene mit Medroxyprogesteronacetat verstärkte jedoch die Zellteilungsrate auf Werte wie in der Lutealphase [23,

24]. In ähnlicher Weise ist die Mitoserate rezeptorpositiver primärer invasiver Mammakarzinome in der Lutealphase deutlich höher als in der Follikelphase – ein deutlicher Hinweis auf die Bedeutung des proliferativen Effekts der Estrogene und Gestagene für die Entwicklung des Mammakarzinoms. Die rezeptornegativen Tumoren zeigen ein vergleichbares, allerdings schwächer ausgeprägtes, zyklusabhängiges Profil, welches sich mit dem parakrinen Einfluß der Stromazellen, deren Funktion von den Sexualsteroiden abhängig ist, erklären läßt [25].

Mammographische Dichte

Hier stellt sich die Frage, ob die Zunahme der mammographischen Dichte in der Lutealphase die verstärkte Mitoserate widerspiegelt oder ob dafür andere Phänomene verantwortlich sind. Es ist bekannt, daß eine erhöhte mammographische Dichte bei unbehandelten Frauen einen unabhängigen Risikofaktor für das Mammakarzinom darstellt. Frauen mit früher Menarche, später Menopause und Nulliparae haben nicht nur ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, sondern auch eine höhere mammographische Dichte [26]. Die Behandlung postmenopausaler Frauen mit reinen Estrogenen hat nur einen geringen Einfluß, während die sequentielle Estrogen/Gestagen-Therapie bei bis zu 15 % und die kontinuierlich-kombinierte Therapie bei 20–30 % der Frauen die mammographische Dichte erhöht [27]. Der hormoninduzierte Effekt ist innerhalb von 2–3 Wochen nach Absetzen reversibel [28], zeigt jedoch keinen Zusammenhang mit den bekannten Risikofaktoren (belastete Familienanamnese, Parität, Alter bei der ersten Geburt) [29]. Es ist anzunehmen, daß die Zunahme der mammographischen Dichte unter der Hormonsubstitution nicht mit der Zunahme der Epitheldichte im Drüsenkörper, sondern mit einer vermehrten Wassereinlagerung und Ödembildung sowie einer verstärkten Durchblutung zusammenhängt [30]. Es ist unwahrscheinlich, daß es unter der Sequenztherapie – entsprechend der mammographischen Dichte – nur bei maximal 15 % der Frauen zu einer Zunahme der Epithelproliferation kommt. Jedoch ist bekannt, daß bei Frauen mit einer Disposition zur Ödembildung (z. B. beim prämenstruellen Syndrom) die Kapillarpermeabilität in der Lutealphase stark zunimmt, was den Übertritt von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum erleichtert. Dies ist bei Frauen, die nicht am prämenstruellen Syndrom leiden, nicht der Fall [31]. Die Zunahme der Vaskularisierung während der Lutealphase mit einem Maximum unmittelbar vor der Menstruation könnte den Effekt auf die mammographische Dichte verstärken [32]. Die starke Vaskularisierung der Brust während der Schwanger-

Tabelle 2: Einfluß der Hormonsubstitution mit reinen Estrogenpräparaten (E) oder Estrogen/Gestagen-Präparaten (E/G) auf das relative Risiko des Mammakarzinoms

Autoren	Therapie	E	E/G
Magnusson et al. 1999 [16]	ever	1,94*	1,63* (s+k)
Schäirer et al. 2000 [14]	current	1,10*	1,40* (s+k)
Ross et al. 2000 [15]	> 5 Jahre, ever	0,94 [ns]	1,51* (s+k)
Kirsh & Kreiger 2002 [17]	≥ 10 Jahre, ever	1,74 [ns]	3,48* (s+k)
Weiss et al. 2002 [18]	≥ 5 Jahre, current	0,82 [ns]	1,45* (k)
Porch et al. 2002 [19]	≥ 5 Jahre, current	0,99 [ns]	1,76* (s+k)
Chen et al. 2002 [20]	current	1,17 [ns]	1,49* (s+k)
Daling et al. 2002 [21]	≥ 5 Jahre, lob, current	1,30 [ns]	2,50* (k)
WHI 2002 [9]	5,2 Jahre, current		1,26* (k)
HERS 2002 [8]	6,8 Jahre, current		1,27 [ns] (k)

current = aktuelle Anwendung bei Diagnose; ever = aktuelle + frühere Anwendung; s = sequentielle Therapie; k = kontinuierlich-kombinierte Therapie; lob = lobuläre Karzinome; ns = nicht signifikant, * = signifikant

schaft fällt postpartal auf ein Niveau ab, welches geringer ist als vor der Schwangerschaft. Danach steigt die Vaskularisierung wieder an, bleibt aber unter der von Nulliparae. Dieser Unterschied vergrößert sich mit der Zahl der Schwangerschaften, d. h., bei Multiparae ist die Durchblutung der Brust langfristig erheblich geringer als bei Frauen ohne Kinder [32]. Eine Verbindung zum Mammakarzinomrisiko erscheint plausibel, zumal die Blutversorgung essentiell für die Entwicklung eines Tumors ist.

In diesem Zusammenhang gewinnt der Einfluß von Gestagenen auf die Vaskularisierung der Brust an Interesse. Im Gegensatz zu den bei der Hormonsubstitution angewandten niedrigen Gestagendosen bewirken hohe Dosen, z. B. 5–10 mg Norethisteron täglich, bei Frauen mit benignen Mastopathien eine deutliche Verringerung der Durchblutung [33]. Möglicherweise erklärt dieser Effekt die Abnahme des Mammakarzinomrisikos bei Frauen mit gutartigen Brusterkrankungen durch eine langjährige Therapie mit 8–10 mg Norethisteron bzw. Prodrugs von Norethisteron, während Progesteron- und Norpregnanderivate in dieser Hinsicht unwirksam waren [34].

Indikation für den Gestagenzusatz?

Angesichts des ungünstigen Einflusses der Gestagene auf das Mammakarzinomrisiko ist zu hinterfragen, ob die absolute Forderung nach einem regelmäßigen Gestagenzusatz bei nichthysterektomierten Frauen aufrechterhalten werden sollte. Der proliferative Effekt der Estrogene auf das Endometrium ist vor allem bei älteren Frauen extrem variabel [35]. Da es inzwischen ausreichende Möglichkeiten zur Überwachung des Endometriums gibt (bildgebende Verfahren, Gestagentest) [36], könnte man die zusätzliche Gestagengabe von einer Indikation abhängig machen, zumal Gestagene ungünstige Auswirkungen auf die Psyche und, zumindest teilweise, auf die Gefäßwand haben und die günstigen Effekte der Estrogene beeinträchtigen können [37, 38]. Dazu kommt, daß Endometriumkarzinome, die sich unter einer Estrogen- und Gestagen-therapie entwickeln, im allgemeinen eine gute Prognose haben.

Literatur:

- Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2002; 42 (Suppl 1): S95–S108.
- Kuhl H. Sind Estrogene Karzinogene? *J Menopause* 2002; 9 (2): 19–28.
- Lando JF, Heck KE, Brett KM. Hormone replacement therapy and breast cancer risk in a nationally representative cohort. *Am J Prev Med* 1999; 17: 176–80.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
- Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson JA, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.
- Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JAE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 798–804.
- Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW. 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.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D, HERS Research Group. Noncardio-

vascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 58–66.

- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
- Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JAE, Stampfer MJ, Spiegelman D, Speizer F, Willett WC. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 636–43.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50.302 women with breast cancer and 96.973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
- Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy – long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67: 327–32.
- Bush TL, White M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328–32.
- Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339–44.
- Kirsh V, Kreiger N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 583–90.
- Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR, Norman SA, Bernstein L, Ursin G, Marchbanks PA, Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Doody DR, Wingo PA, McDonald JA, Malone KE, Folger SG, Spirtas R. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148–58.
- Porch JV, Lee JM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 847–54.
- Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 734–41.
- Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Norman SA, Weiss LK, Ursin G, Berlin JA, Burkman RT, Deapen D, Folger SG, McDonald JA, Simon MS, Strom BL, Wingo PA, Spirtas R. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2455–64.
- Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58: 163–70.
- Cline JM, Soderqvist 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.
- Hofsteth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559–65.
- Menard S, Casalini P, Agresti R, Pilotti S, Balsari A. Proliferation of breast carcinoma during menstrual phases. *Lancet* 1998; 352: 148–9.
- Gram IT, Funkhouser E, Tabar L. Reproductive and menstrual factors in relation to mammographic parenchymal patterns among perimenopausal women. *Br J Cancer* 1995; 71: 647–50.
- Beckmann MW, Braendle W, Jackisch C, Junkermann H, Kuhl H, Schneider HPG, Schreier I, Schulz KD. Mammographische Dichteveränderungen unter der Hormonsubstitution. *Zbl Gynäkol* 1998; 120: 524–5.
- Colacurci N, Fornaro F, de Francis P, Mele D, Palermo M, del Vecchio W. Effects of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001; 76: 451–5.
- Vachon CM, Sellers TA, Vierkant RA, Wu FF, Brandt KR. Case-control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1382–8.
- Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2002; 42 (Suppl 1): S31–S35.
- Wong WH, Freedman RI, Levan NE, Hyman C, Quigillan EJ. Changes in the capillary filtration coefficient of cutaneous vessels in women with premenstrual tension. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114: 950–3.
- Simpson HW, McArdle CS, George WD, Griffiths K, Turkes A, Pauson AW. Pregnancy postponement and childlessness leads to chronic hypervascularization of the breasts and cancer risk. *Br J Cancer* 2002; 87: 1246–52.
- Madjar H, Vetter M, Prömpeler H, Breckwoldt M, Pfeleiderer A. Doppler measurement of breast vascularity in women under pharmacologic treatment of benign breast disease. *J Reprod Med* 1993; 38: 935–40.
- Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 270–7.
- Meuwissen JHJM, Oddens BJ, Klinkhamer PJJM. Endometrial thickness by transvaginal ultrasound insufficiently predicts occurrence of hyperplasia during unopposed oestrogen use. *Maturitas* 1996; 24: 21–30.
- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510–7.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
- ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001–8.

Prof. Dr. Herbert Kuhl

Geboren 1940 in Aschaffenburg. Von 1961 bis 1967 Studium der Chemie und Biochemie an der Universität Frankfurt. 1972 Promotion im Fachbereich Biochemie und Pharmazie ebendort. 1977 Habilitation im Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt für das Fach Experimentelle Endokrinologie. Seit 1981 Universitätsprofessor an der Universitäts-Frauenklinik in Frankfurt. Prof. Kuhl veröffentlichte bisher zahlreiche Original- und Übersichtsarbeiten und mehrere wissenschaftliche Bücher. Er ist Mitglied vieler in- und ausländischer Gesellschaften und Träger verschiedener wissenschaftlicher Auszeichnungen.



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(4 Ausgaben) zum Preis
von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BANCA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.