

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

VON SCHOULTZ B  
*Hormontherapie und Brust*

*Journal für Menopause 2004; 11 (Sonderheft 1) (Ausgabe für  
Schweiz), 13-16*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

## EINLEITUNG

Bekanntlich übt Estrogen eine mitogene Wirkung auf das menschliche Brustepithel aus, während sich die Wirkung der Gestagene als komplex erweist und nicht endgültig geklärt ist. Große Unklarheit besteht insbesondere bezüglich der mitogenen Effekte der Gestagene. Im Lauf der Jahre sind zahlreiche Studien an Zell-Linien [1, 2], im Tierversuch [3, 4] sowie mit Frauen [5, 6] durchgeführt worden, aus denen entweder ein proliferativer oder ein antiproliferativer Effekt der Gestagene hervorging. Hohe Gestagendosen, z. B. von Medroxyprogesteronacetat (MPA), werden zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt. Der therapeutische Wirkmechanismus ist nicht geklärt, könnte aber über eine Herunterregulation der Gonadotropine oder der Estrogenrezeptoren beziehungsweise über einen direkten zytotoxischen Effekt zustande kommen [7].

Die Wirkung der verschiedenen Gestagene könnte natürlich vom Typ, von der Dosis, der Verabreichungsart und dem estrogenen Milieu abhängig sein [8]. Natives Progesteron wird in der Leber massiv metabolisiert, weshalb orale Präparate in der Regel wenig wirksam sind. Es ist schwierig, synthetische Gestagene herzustellen, die keinerlei estrogene oder androgene Aktivität aufweisen. Die 19-Nor-Steroide, wie Norethindron, Levonorgestrel, Lynestrenol und Desogestrel, stammen vom Testosteron ab, während 17-Hydroxyprogesteronderivate, wie Medroxyprogesteron, dem natürlichen Progesteron ähnlicher sind. Die vielen verschiedenen Gestagene dürften sehr unterschiedliche Auswirkungen auf die Expression der Sexualhormonrezeptoren und die Brustzellproliferation haben [9]. Der Progesteronrezeptor (PR) wird in zwei Proteinisoformen, PRA und PRB, ausgedrückt. Sie scheinen eine duale Rolle zu haben, und diverse Studien weisen darauf hin, daß PRA gegenüber der

Aktion von PRB eine hemmende Wirkung ausübt [10]. Im Endometrium unterliegen die verschiedenen PRs im Verlauf des Menstruationszyklus estrogenabhängigen Modifikationen [11]. Es ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß die PRA- und PRB-Spiegel auch im Brustgewebe solchen Variationen ausgesetzt sind.

## ZELLPROLIFERATION IM BRUSTGEWEBE

Die Technik der Biopsie mittels „fine needle aspiration (FNA)“ wurde am Karolinska-Hospital ausgearbeitet und ist heute eine anerkannte Methode zur präoperativen Diagnose von tastbaren Brusttumoren [12]. Im Lauf der Jahre wurde in zahlreichen Studien ein enger Zusammenhang zwischen zytologischem Befund mittels FNA und histopathologischem Befund nach der Operation nachgewiesen [13]. Das mittels 0,6-mm-Nadel durchgeführte Verfahren erweist sich als einfach und schnell, mit nur sehr geringen Unannehmlichkeiten für die Patientin. Durch die Technik der monoklonalen Antikörper ist es möglich geworden, die Hormonrezeptorexpression sowie die Proliferationsrate in zytologischen Brustzellproben zu ermitteln. FNA-Biopsien können für das Monitoring eingesetzt und im Verlauf verschiedener Behandlungen ohne weiteres wiederholt werden. Unter Verwendung dieser Methode konnten wir eine erhöhte proliferative Aktivität im normalen Brustepithel junger Frauen während der Lutealphase des Menstruationszyklus nachweisen sowie eine signifikante Korrelation mit dem Progesteronblutspiegel [14]. Desgleichen fanden wir bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva verwendeten, eine vermehrte Proliferation des Brustepithels sowie eine deutliche interindividuelle Variationsbreite bezüglich des Ansprechens auf die Behandlung. Während der Anwendung oraler Kontra-

zeptiva bestand zwischen der Proliferation und dem Blutspiegel des Gestagens Levonorgestrel eine positive, mit freiem Testosteron eine negative Korrelation [15].

Vor kurzem haben wir gezeigt, daß es möglich ist, die Brustepithelproliferation auch bei postmenopausalen Frauen – deren Brustgewebe einen weniger ausgeprägt zellartigen Aufbau aufweist – zu bewerten, indem wir die durch FNA-Biopsietechnik gewonnenen zytologischen Proben verwendeten [16]. Während 6 Monaten HRT mit kontinuierlich-kombinierter Estrogen/Gestagen-Therapie beobachteten wir einen 3- bis 4fachen Anstieg der Zahl proliferierender Zellen anhand der Färbung des Markers Ki-67/Mib-1 [17]. Die Ergebnisse waren für zwei unterschiedliche Estradiol/Gestagen-Kombinationen sehr ähnlich.

## MAMMOGRAPHISCHE BRUSTDICHTEN

In den letzten Jahren hat es zahlreiche Hinweise auf eine erhöhte Brustdichte bei einer signifikanten Zahl von Frauen unter HRT gegeben. Ferner gibt es klare Hinweise dafür, daß sich verschiedene Behandlungsregimes diesbezüglich unterschiedlich auswirken [18–20]. Wir haben die Daten von laufenden Massenscreening-Programmen verwendet, für die Informationen über die HRT-Behandlung, inklusive Art des verwendeten Estrogens bzw. Gestagens, zugänglich waren. Insgesamt zeigen Daten aus solchen Studien sowie die Ergebnisse aus prospektiven klinischen Studien, daß eine erhöhte Brustdichte sehr viel häufiger bei Frauen vorkommt, die mit einer kombinierten Estrogen/Gestagen-Therapie behandelt werden, als bei solchen, die nur Estrogen erhalten [19, 20]. Ähnliche Ergebnisse bezüglich Gestagenzusatz zur Estrogenbehandlung

sind aus der laufenden PEPI-Studie mitgeteilt worden [21].

Auf die Behandlung mit herkömmlichen, kontinuierlich-kombinierten Behandlungsregimes, wie konjugierten equinen Estrogenen (CEE) 0,625 mg/Medroxyprogesteronacetat (MPA) 5 mg bzw. Estradiol ( $E_2$ ) 2 mg/Norethisteronacetat (NETA) 1 mg, reagieren ca. 40–50 % der Frauen mit einer Erhöhung der mammographischen Dichte, die die Kriterien für eine höhere Einstufung in der Wolfe-Klassifikation erfüllen. Bei der Behandlung mit diversen Regimes mit Estrogen allein, z. B. mit einem transdermalen Pflaster, das  $E_2$  50  $\mu$ g pro 24 Stunden freisetzt, oder mit oral verabreichten Tabletten von  $E_2$  2 mg oder CEE 0,625 mg, fand sich hingegen nur bei einem geringen Prozentsatz der Frauen eine erhöhte Dichte. In einer randomisierten, prospektiven Studie fanden wir, daß Tibolon, eine Substanz mit teilweise estrogenen, gestagenen und auch androgenen Wirkung, ebenfalls sehr geringe Auswirkungen auf die Brustdichte hatte [22]. Der Anteil der Frauen, bei denen eine Erhöhung der Dichte festgestellt wurde, war ungefähr gleich wie bei der Behandlung mit Estrogen allein.

Der mammographischen Dichte dürfte eine besonders wichtige Rolle zukommen, da es sich um den einzigen heute bekannten Risikofaktor handelt, der im eigentlichen Organ situiert ist, in dem sich später die Krankheit manifestieren kann. Falls vorhanden, scheint der Anstieg der mammographischen Dichte ein frühes Ereignis im Verlauf der HRT zu sein. In unseren Studien, in denen alle Frauen dem gleichen Therapie-regime unterworfen waren, konnten wir nach den ersten sechs Monaten der Behandlung nur wenig Veränderungen im mammographischen Status feststellen [19, 20]. Es gibt auch Daten, die darauf hinweisen, daß die Brustdichte während der HRT dynamisch verläuft, d. h., sie steigt nach dem Einleiten der Behandlung an,

und nimmt nach deren Absetzen oder nach einem Behandlungswechsel wieder ab [18]. Ein Anstieg der mammographischen Dichte könnte auch mit den subjektiven Brustbeschwerden und -schmerzen verbunden sein [22]. Auch wenn die Wirkung der Dosierung des Estrogens bei einer kombinierten Behandlung ausgeprägt sein könnte, sind die deutlichen Unterschiede zwischen den diversen Behandlungsregimes doch höchstwahrscheinlich auf den Zusatz des Gestagens zurückzuführen.

Bisher haben sich diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Wirkung eines 19-Norsteroids, wie Norethisteron, und jenen eines 17-Hydroxyprogesteronderivates, wie MPA, nachweisen lassen. Die Auswirkungen verschiedener Dosisstärken, Verabreichungs- und Estrogenarten sollten weiter untersucht werden. Kenntnisse über die Brustdichte könnten sich als wichtiger Bestandteil der zukünftigen klinischen Betreuung von Frauen unter HRT erweisen.

### ROLLE DER ANDROGENE

Gewisse Beobachtungen deuten darauf hin, dass Androgene der proliferativen Wirkung von Estrogen und Progesteron in der Brustdrüse entgegenwirken könnten. Dimitrakis und seine Mitarbeiter fanden, daß eine Behandlung mit Flutamid, einem Antagonisten des Androgenrezeptors, die Proliferation im Brustepithel von Rhesusaffen mit normalen Zyklen deutlich verstärkt [23]. Bei kastrierten Tieren hingegen vermochte der Zusatz von Testosteron die durch Estrogen und Gestagen induzierte Proliferation im Brustgewebe zu hemmen. Frauen mit polyzystischen Ovarien tendieren zu erhöhten endogenen Androgenspiegeln und dürften auch ein verringertes Brustkrebsrisiko haben [24]. Es ist über einige Fälle von Mutationen des Androgenrezeptors

bei Männern mit Brustkrebs berichtet worden [25]. Bei Sportlerinnen, die androgene Substanzen zur Leistungssteigerung einnehmen, wurden Fälle von Brustatrophie beobachtet [26]. Vor kurzem wurde eine genetische Verbindung zwischen Androgenrezeptordysfunktion und BRCA-1-Mutationen postuliert [27]. Bei fertilen Frauen, die orale Kontrazeptiva anwenden, fanden wir ein umgekehrtes Verhältnis zwischen zirkulierendem freiem Testosteron und Brustgewebeproliferation [15]. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch bei postmenopausalen Frauen während der HRT beobachtet [28]. Schließlich scheint die mammographische Dichte bei Frauen mit niedrigem Testosteronspiegel höher zu sein.

### KONKLUSION

Der Bericht der WHI-Studie hat manche Fragen bezüglich der Risiken und Vorteile der HRT aufgeworfen. In der klinischen Praxis werden zahlreiche Präparate, Dosierungen und Kombinationen von Estrogenen und Gestagenen propagiert. Individuell abgestimmte Behandlungen und niedrigere Dosierungen sind erforderlich, um Nebenwirkungen während der Behandlung zu vermeiden. Ferner besteht ein Bedarf nach Alternativen zur herkömmlichen HRT. Während SERMs, wie Raloxifen, gegen Osteoporose wirksam sein dürften, können sie bekanntlich zu vermehrten Hitzewallungen und klimakterischen Beschwerden bei postmenopausalen Frauen führen. Für Tibolon wurden sowohl estrogenen wie gestagenen und androgenen Wirkungen nachgewiesen. Diese Wirkungen sind in verschiedenen Zielorganen offenbar gewebe selektiv. Solche Eigenschaften könnten sich auch klinisch als relevant erweisen. Tibolon hat nachweisbar Wirkungen auf vasomotorische Symptome, weiter übt es einen positiven Ein-

fluss auf Stimmung und Libido aus. Wegen seiner gestagene Wirkung wird die Proliferation des Endometriums gehemmt, und Blutungsbeschwerden können vermieden werden. Im Gegensatz zur konventionellen Estrogen/Gestagen-HRT übt Tibolon eine sehr beschränkte Wirkung auf die Brust aus. Bekannte Risikofaktoren für Brustkrebs, wie mammographische Dichte und Brustzellproliferation, bleiben bei den mit Tibolon behandelten Frauen unverändert.

Aus klinischer Sicht sollten erhöhte Brustepithelproliferation und mammographische Dichte während der Hormonbehandlung als unerwünschte und potentiell gefährliche Nebenwirkungen interpretiert werden. Es sollten Anstrengungen unternommen werden, um diejenigen Frauen zu identifizieren, die besonders gefährdet sind und mit übermäßiger Zellproliferation auf die Behandlung reagieren. Allerdings wird bei vielen Frauen keine offensichtliche Zunahme der Proliferation oder Dichte beobachtet werden. Nicht alle Frauen reagieren gleich auf dieselbe Behandlung, die biologische Basis für diese ausgeprägte individuelle Variationsbreite muß weiter untersucht werden (Abb. 1).

Vermehrte Kenntnisse über die Rolle der Androgene und über die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Isoformen der Sexualhormonrezeptoren sind diesbezüglich ebenfalls entscheidend. Es besteht ein offenkundiges Bedürfnis nach der Entwicklung von nichtinvasiven klinischen Methoden zur Kontrolle der Reaktion des Brustgewebes auf die Hormontherapie, um Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko identifizieren zu können. Unsere gegenwärtigen Kenntnisse über die Wirkung der Hormontherapie auf die Brust stützen sich im wesentlichen auf epidemiologische Beobachtungen und experimentelle Daten. Prospektive, randomisierte klinische Studien sind unerlässlich, um die Wirkungen der verschiedenen HRT-Regimes auf das Brustgewebe zu ermitteln.

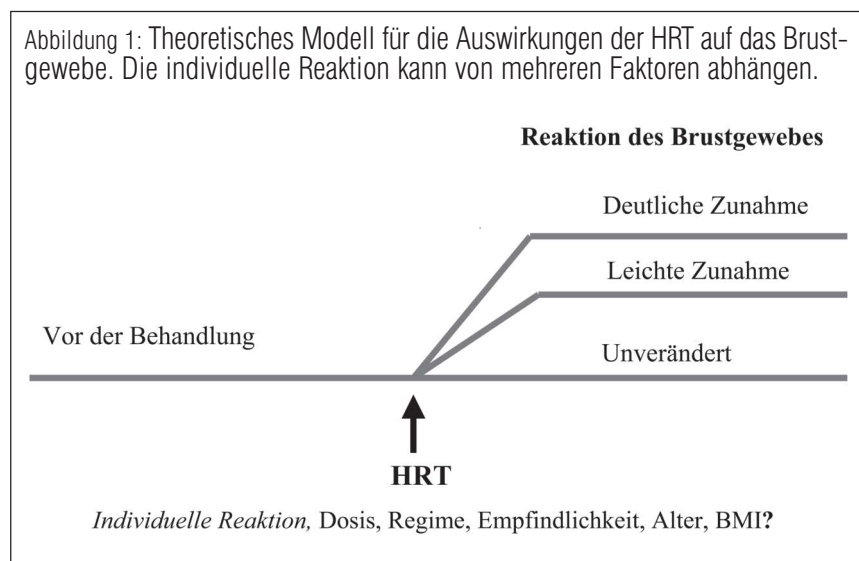
## DANKSAGUNG

Diese Arbeit wurde vom Swedish Research Council (Grant 05982), der Swedish Cancer Society und durch Mittel des Karolinska-Institutes unterstützt.

## Literatur:

1. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie JP, Kuttent F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1174-80.
2. Dran G, Luthy IA, Molinolo AA, Montecchia F, Charreau EH, Pasqualini CD et al. Effects of medroxyprogesterone acetate (MPA) and serum factors on cell proliferation in primary cultures of an MPA-induced mammary adenocarcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 35: 173-86.
3. Haslam SZ. Progesterone effects on desoxyribonucleic acid synthesis in normal mouse mammary glands. *Endocrinology* 1988; 122: 464-70.
4. Cline JM, Söderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz B. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal macaques. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 93-100.
5. Hargreaves DF, Knox F, Swindell R, Potten CS, Bundred NJ. Epithelial proliferation and hormone receptor status in the normal postmenopausal breast and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 1998; 78: 945-9.
6. Hofseth 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; 184: 4559-65.
7. Della Cuna R. Progestins. In: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S (eds). *Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology*. Scientific Communication International Ltd, Jersey Channel Islands, 1993; 371-3.
8. Miller WR, Langdon SP. Steroid hormones and cancer. II. Lessons from experimental systems. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 163-83.
9. Rabe T, Bohlmann MK, Rehberger-Schneider S, Priifti S. Induction of estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$  activities by synthetic progestins. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 118-26.
10. Conneely OM, Lydon JP, De Mayo F, O'Malley B. Reproductive functions of the progesterone receptor. *J Soc Gynecol Invest* 2000; 7: 25-32.
11. Mangal RK, Wiehle RD, Poindexter AN III et al. Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 56: 93-6.
12. Franzén S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. *Acta Radiol* 1968; 7: 241-62.
13. Skoog L, Rutqvist LE, Wilking N. Analysis of hormone receptors and proliferation frac-

Abbildung 1: Theoretisches Modell für die Auswirkungen der HRT auf das Brustgewebe. Die individuelle Reaktion kann von mehreren Faktoren abhängen.



**Prof. Dr. med. Bo von Schoultz**

Geboren 1943, seit 1989 Vorstand der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Karolinska-Hospital in Stockholm, Schweden. Leiter des Laboratoriums für Forschung und Entwicklung in der Reproduktionsmedizin/Karolinska-Hospital, Präsident des 7. Internationalen Kongresses für Menopause, Stockholm, 1993. Mitglied der International Society for Immunology of Reproduction, Gynecologic Endocrinology, der Advancement for Contraception und der International Menopause Society. Verfasser von über 300 wissenschaftlichen Publikationen.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Bo von Schoultz, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Karolinska-Hospital, S-17176 Stockholm, Schweden; E-Mail: bo.vonschoultz@ks.se



tion in fine-needle aspirates from primary breast carcinomas during chemotherapy or tamoxifen treatment. *Acta Oncol* 1992; 31: 139–41.

14. 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.

15. Isaksson E, von Schoultz E, Odland V, Soderqvist G, Csemiczky G, Carlstrom K et al. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 163–9.

16. Conner P, Skoog L, Söderqvist G. Breast epithelial proliferation in postmenopausal women, evaluated through fine-needle aspiration cytology. *Climacteric* 2001; 4: 7–12.

17. Conner P, Soderqvist G, Skoog L, Graser T, Walter F, Tani E et al. Breast cell proliferation

in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 159–65.

18. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 171–6.

19. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348–52.

20. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Effects of continuous combination, unopposed transdermal and low potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001; 4: 1–7.

21. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic density. *Ann Int Med* 1999; 130: 262–9.

22. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Soderqvist G. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717–22.

23. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, Belanger A, LaBrie F, Cheng C et al. A physiological role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause* 2003; 10: 292–8.

24. Gammon MD, Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 818–24.

25. Lobaccaro JM, Lumbroso S, Belon C, Galtier-Dereure F, Bringer J, Lesimple T et al. Male breast cancer and the androgen receptor gene. *Nat Genet* 1993; 5: 109–10.

26. Korkia P, Stimson GV. Indications of prevalence and effects of anabolic steroid use in Great Britain. *Int J Sports Med* 1997; 18: 557–62.

27. Haiman CA, Brown M, Hankinson SE, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC et al. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk breast cancer in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 2002; 62: 1045–9.

28. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, Söderqvist G, Skoog L, Carlström K et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2003; 6: 1–8.

# 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](#)