

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BRAENDLE W

Estrogene, Gestagene und Brust

Journal für Menopause 2001; 8 (2) (Ausgabe für Schweiz), 9-13

Journal für Menopause 2001; 8 (2) (Ausgabe für Deutschland)

7-11

Journal für Menopause 2001; 8 (2) (Ausgabe für Österreich), 7-13

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

ESTROGENE, GESTAGENE UND BRUST

Estrogens, gestagens, and breast

Summary

The mechanisms of estrogen and progestin action in breast tissue are of complex nature. In vitro studies using epithelial normal mammary cells or mammary carcinoma cell lines do not allow final conclusions on the action in vivo in the mammary gland because in the whole tissue interactions exist between epithelial and stromal cells. Estrogens do not only act directly on epithelial cells but there are additive indirect pathways by induction and inhibition of growth factors and their receptors. In addition mammary tissue is in itself an active endocrine tissue because androgens are aromatised to estrogens and inactive estrogens are locally metabolized to active ones. Progesterone has a direct influence on epithelial mammary cells. In vitro studies have shown divergent effects depending on the

incubation system. Sequentially added progestins inhibit the estrogen stimulated proliferation. Mammary tissue during the normal menstrual cycle, however, showed a proliferative action of progesterone, the number of mitotic cells was higher during the luteal phase than in the follicular phase, the number of apoptotic cells, however, was also elevated. Studies using exogenous progestin have also resulted in diverging data, as well a decreased as an increased rate of mitosis was found. In the development of mammary carcinomas estrogens result by their proliferative effects in a promotion of tumorigenesis but only on the estrogen dependent and therefore less malignant tumours. A protective effect of progestins could not be shown by recent epidemiologic studies.

Key words: estrogens, gestagens, breast cancer, studies

Schutzeffekt durch Gestagene ließ sich nicht nachweisen.

EINLEITUNG

Brustdrüsen-gewebe ist in Wachstum und Entwicklung in vieler Hinsicht hormonabhängig. Dabei wird die stärkste Wirkung bezüglich der Proliferation den Estrogenen zugeschrieben. *In vivo* gelingt es, bei fehlender ovarieller Estrogenproduktion durch Estrogensubstitution, z. B. bei Mädchen mit Gonadendysgenese, die fehlende Thelarche, die Entwicklung der Brustdrüse, zu bewirken. *In vitro* läßt sich durch Estradiol die Proliferation von Mammaepithelzellen stimulieren.

ENTWICKLUNG DER BRUST

Aus tierexperimentellen Studien und Untersuchungen, die sich mit dem Wachstum von Brustdrüsen-gewebe *in vitro* und *in vivo* befaßt haben, wird von den meisten Autoren geschlossen, daß Progesteron die estradiolinduzierte Zellvermehrung hemmt und die funktionelle Differenzierung der Zellen stimuliert [1]. Dem widersprechen einige Studien, die in der Lutealphase eine erhöhte Mitoserate im Brustdrüsen-gewebe gefunden haben und daraus schließen, daß Progesteron im Gegensatz zu seiner Wirkung am Endometrium im Brustdrüsen-gewebe additiv die Zellteilung stimuliert [2, 3]. Die daraus resultierende Verwirrung konnte bisher nicht aufgehoben werden. Daher ist es unbedingt notwendig, so viele Informationen wie möglich über die Hormonabhängigkeit von Brustdrüsen-gewebe und über die Interaktion von Estrogenen und Gestagenen zu erfassen.

Tierexperimentell konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, daß Estradiol die Zellteilungsrate fördert, also mitogen ist. Nach langdauern-

ZUSAMMENFASSUNG

Die Estrogen- und Gestagenwirkung auf die Brust ist komplex. Die Ergebnisse von *In-vitro*-Studien an epithelialen Mammazellen oder Mammakarzinomzellen lassen keine endgültigen Schlüsse hinsichtlich der *In-vivo*-Wirkung in Mammagewebe zu, da im Gewebe Interaktionen zwischen epithelialen Zellen und Stroma erfolgen. Die Estrogenwirkung ist nicht nur eine direkte auf die epitheliale Zelle, sondern erfolgt indirekt über Induktion und Inhibition von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren. Außerdem ist Mammagewebe selbst ein endokrin aktives Gewebe, da sowohl aus Androgenen durch Aromatisierung Estrogene entstehen als auch inaktive Estrogene lokal in aktive metabolisiert werden können.

Progesteron hat einen direkten Einfluß auf epitheliale Mammagewebszellen. *In-vitro*-Studien haben hier die unterschiedlichsten Effekte nachgewiesen – je nach Versuchsanordnung. In der Regel erfolgt durch Gestagene eine Inhibition der estrogenstimulierten Proliferation.

In Mammagewebe wurde unter endogenem Progesteroneinfluß eine erhöhte Mitoserate, jedoch auch eine erhöhte Apoptoserate gefunden. Studien nach exogener Anwendung von Gestagenen haben widersprüchliche Daten geliefert. Es wurde sowohl eine erhöhte als auch eine erniedrigte Mitoserate gefunden. Hinsichtlich der Entwicklung von Mammakarzinomen muß den Estrogenen durch ihre proliferative Wirkung ein fördernder Effekt zugeschrieben werden, allerdings nur bezogen auf estrogenabhängige und damit in ihrem Wachstum weniger bösartige Tumoren. Ein

der Estrogenbehandlung kann es bei Mäusen zur Proliferation des tubulären Systems, Dilation der Ducti und Ausbildung von Zysten und Fibromen kommen. Nach noch länger dauernder Behandlung entwickeln sich Tumore bis hin zur Malignität. Progesteron hemmte die Entwicklung derartiger estradiolinduzierter Tumore. Eine Übertragung dieser tierexperimentellen Daten auf den Menschen ist jedoch problematisch.

An der Entwicklung sowie Änderungen der Funktion gutartiger und auch bösartiger proliferativer Veränderungen der Brust sind sowohl Proteo- als auch Steroidhormone beteiligt. Die vornehmliche Rolle, die lange Zeit den Estrogenen zugeschrieben wurde, muß nach neueren, insbesondere molekularbiologischen Untersuchungen korrigiert werden. Zweifellos haben Estrogene einen entscheidenden Anteil an der Entwicklung der Brust. Bei fehlender Estrogenwirkung wie bei Gonadendysgenese unterbleibt die Brustentwicklung, während eine alleinige Estrogensubstitution zur Entwicklung der Brust führt. Daneben sind es aber insbesondere Gestagene, die wahrscheinlich auch im Hinblick auf die Proliferation eine entscheidende Rolle spielen (Tab. 1).

ZYKLUSABHÄNGIGE VERÄNDERUNGEN

Untersuchungen von Mammabiopsien, die während des Zyklus entnommen wurden, zeigten einen

Tabelle 1: Mammaentwicklung (E₂, Estradiol; GH, Wachstumshormon; IGF, Insulinähnlicher Wachstumsfaktor; EGF, Epidermaler Wachstumsfaktor; TGFβ, Transformierender Wachstumsfaktor; hCG, humanes Choriongonadotropin)

Pubertät	E ₂ GH → IGF, EGF, TGFβ	Duktale Elongation, Verzweigung
Gravidität	E ₂ GH → IGF, EGF, Prolaktin, Insulin, Gestagene, hCG	Lobuloalveoläre Differenzierung

Mitosenreichtum der duktaalen Epithelien während der Follikelphase ähnlich wie im o.g. Tierexperiment.

Während der Lutealphase zeigten sich nur wenige Mitosen, was ebenfalls den o.g. tierexperimentellen Befunden entspricht. Dem widersprechen aber andere Studien, die in der zweiten Zyklushälfte die höchste Mitoserate nachgewiesen haben [2, 3].

Neuere Untersuchungen über die Interaktion von Estradiol und Progesteron auf die Zellproliferation in Mammagewebe *in vivo* haben hingegen folgendes zeigen können: Patienten waren während der Follikelphase mit Estradiol, Progesteron oder einem Placebo lokal behandelt worden, bevor wegen gutartiger Brustdrüsenkrankung eine Exzision von Mammagewebe erfolgte. Die Zahl der Mitosen in den epithelialen Zellen des normalen Brustdrüsenorgans war ebenso wie die Estradiolkonzentration nach Estradiolgabe hoch. Nach Progesteronbehandlung fanden sich eine hohe Konzentration und eine niedrige Mitosenzahl. Diese Befunde sprechen dafür, daß Progesteron einen antimitotischen Effekt hat.

MODELL DER PROGESTERONWIRKUNG IM ZELLYKLUS

Diese widersprüchlichen Daten werden in einem Modell von Clarke und Sutherland erklärt [4]. Sie konnten aufzeigen, daß Progesteron im Zell-

zyklus zumindest von Mammakarzinomzellen zwei Angriffspunkte hat, ein Startsignal in der späten G1-Phase und ein Stoppsignal in der frühen G1-Phase. Daraus resultiert,

Abbildung 1: Einfluß des Progesterons auf den Zellzyklus in der Mamma: In der späten G1-Phase besteht ein Startsignal für den Zellzyklus, so daß Progesteron hier den Zellzyklus stimuliert. Dadurch kommt es zur DNA-Synthese und Mitose und somit zur Beschleunigung der Zellteilung. Der Zellzyklus wird aber nur einmal durchlaufen, da in der frühen G1-Phase ein Stoppsignal besteht, das ebenso unter der Kontrolle von Progesteron steht. Dieses Modell erklärt, warum unter Progesteronwirkung sowohl eine erhöhte Zellteilung als auch eine erhöhte Apoptoserate gefunden wird (nach [4]).

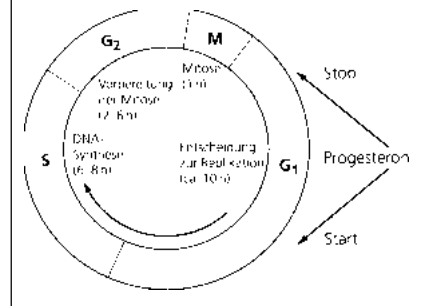


Tabelle 2: HRT und Karzinome (E₁, Estron; E₂, Estradiol)

Mammagewebe
P450-Aromatase steigt mit dem Alter
E ₁ -Sulfatase in hoher Konzentration im Brustgewebe und in Tumoren
E ₂ - und E ₁ -Konzentration in Brustgewebe und Tumoren höher als im Plasma
E ₂ in Tumorgewebe bis zu 20mal höher als im Plasma
E ₂ im Tumorgewebe postmenopausaler Frauen gleich hoch wie bei prämenopausalen

daß Progesteron den Zellzyklus stimuliert, aber nur für einen Zyklus, was die gehäuften Mitosen in der Lutealphase erklärt. Das Stoppsignal in der frühen G1-Phase erklärt die erhöhte Apoptoserate (Abb. 1).

LOKALER STEROIDMETABOLISMUS

Einer antagonistischen Wirkung des Progesterons auf die Estrogenwirkung im normalen Brustdrüsenzellgewebe liegen noch zwei weitere Mechanismen zugrunde: Progesteron stimuliert das Enzym 17 β -Dehydrogenase, welches Estradiol, das aktive Estrogen, in Estron, den weniger aktiven Metaboliten, umwandelt. In jüngster Zeit wurden verschiedene Formen der 17 β -Dehydrogenase mit unterschiedlichen Aktivitätsrichtungen beschrieben (Abb. 2, Tab. 2).

Dabei kommt im Mammagewebe die Iso-Form gehäuft vor, die Estron zu Estradiol metabolisiert. Dies wäre dann eine Erklärung für die lokal höheren Estradiolspiegel als im peripheren Blut, so daß auf diese Weise ein intrakriner Faktor einer pathologisch erhöhten Estrogenwirkung gegeben wäre. Progesteron senkt auch im Mammagewebe den Estrogenrezeptorgehalt. Letzteres konnte erst

in normalen Brustzellen definitiv nachgewiesen werden, seit immunzytochemische Untersuchungsmethoden mit monoklonalen Antikörpern zur Verfügung stehen, um immunzytochemisch sowohl den Estrogen- als auch den Progesteronrezeptor in Zellen nachzuweisen. Normales Brustdrüsengewebe hat nämlich einen niedrigeren Rezeptorgehalt als Karzinomgewebe. In normalen epithelialen Zellen der Brust stimuliert Estradiol seinen eigenen wie auch den Progesteronrezeptor, während Progesteron die Zahl der Estrogenrezeptoren senkt.

EFFEKTE EXOGENER ESTROGENE UND GESTAGENE

Als Schlüssel für das Verständnis des Effektes von Estrogenen und Gestagenen ist die Dauer der Exposition zu berücksichtigen. Menschliches Brustdrüsengewebe, das über 14 Tage einer Kombination von Estrogenen und Progesteron ausgesetzt war, zeigte einen Abfall der epithelialen Proliferation [5]. Bei postmenopausalen Affen hingegen führt eine Behandlung mit konjugierten Estrogenen + Medroxyprogesteronacetat zu einer größeren proliferativen Antwort des Brustepitheliums als mit Estrogenen alleine [6]. Eine Verlängerung dieser

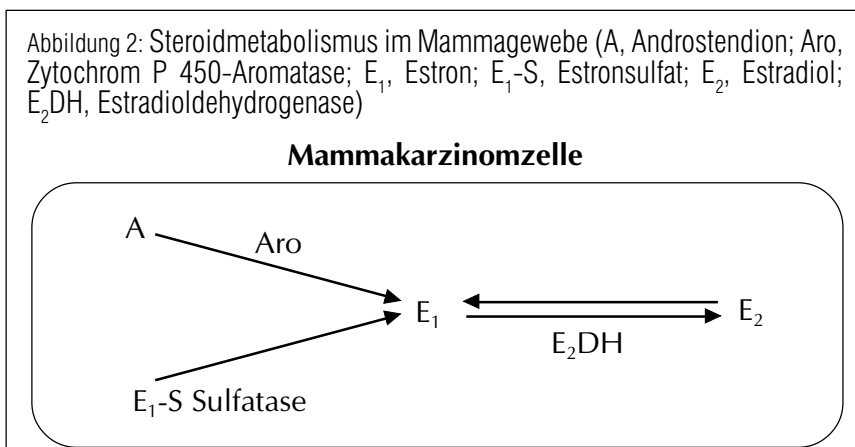
Behandlung führte jedoch zu einem Abfall der Estrogen- und Progesteronrezeptoren. Die Langzeitbehandlung einer Kohorte von 1150 prämenopausalen Frauen mit gutartigen Brustdrüsenerkrankungen in Frankreich mit 19-Nortestosteron 10 mg täglich resultierte in einer 52%igen Risikominderung für Mammakarzinome [7].

RISIKOFAKTOREN, EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN

So wie genetische Faktoren, wie z. B. Mutationen des BRCA-1-Gens, zu einer größeren Wahrscheinlichkeit des Entstehens von Mammakarzinomen führen, so werden auch hormonelle Risikofaktoren diskutiert. Hierbei wird insbesondere der Progesteronmangel genannt. Dies wird in Zusammenhang mit der frühen Menarche und der späten Menopause gebracht. Es wird angenommen – und dies wurde in früheren Untersuchungen gezeigt –, daß die ersten Zyklen nach der Menarche sowie die Zyklen vor Eintritt der Menopause grundsätzlich mit einem Progesteronmangel verbunden sind. Neuere Untersuchungen haben dem widersprochen. Sie konnten aufzeigen, daß bei früher Menarche sehr früh ovulatorische Zyklen mit ausreichenden Progesteronspiegeln in der Lutealphase auftreten, während bei später Menarche länger andauernde, anovulatorische Zyklen zu verzeichnen waren [8]. Weitere hormonelle Faktoren, die ebenso mit häufigem Auftreten von Mammakarzinomen verbunden sind, sind eine späte erste Schwangerschaft bzw. keine Schwangerschaft.

Als signifikant im Sinne einer höheren Inzidenz von Mammakarzinomen hat sich die Länge der reproduktiven Phase erwiesen. Eine frühe Menarche sowie ein spätes Menopausenalter gehen mit einem erhöhten Risiko der Erkrankung an einem

Abbildung 2: Steroidmetabolismus im Mammagewebe (A, Androstendion; Aro, Zytochrom P 450-Aromatase; E₁, Estron; E₁-S, Estronsulfat; E₂, Estradiol; E₂DH, Estradioldehydrogenase)



Mammakarzinom einher. Dabei zeigen jüngste Re-Analysen, daß die Risikozunahme pro Jahr eines späteren Menopausenalters durchaus in der Größenordnung liegt wie die Dauer der postmenopausalen Hormonsubstitution, so daß daraus abgeleitet werden kann, daß eine zunehmende Einwirkung von Estrogenen oder Gestagenen die Entwicklung eines Mammakarzinoms beschleunigen kann. Demgegenüber stellen eine frühe erste Schwangerschaft und die Anzahl der Graviditäten einen Schutzfaktor gegenüber der Entwicklung eines Mammakarzinoms dar. Die Mechanismen dieser Schutzwirkung können aus dem Einfluß der endokrinen Wirkung in der Schwangerschaft auf die endgültige Differenzierung der Brust abgeleitet werden, wie oben dargelegt. Daneben gibt es aber weitere Faktoren, die einen Einfluß ausüben, wobei die meisten Studien keine Signifikanz dieser Faktoren zeigen, lediglich ein erhöhtes Körpergewicht ist von entscheidendem Einfluß.

Es liegen viele Studien aus den letzten Jahrzehnten über *In-vitro*-Einwirkung von Steroidhormonen und auch Untersuchungen in Abhängigkeit des Reproduktionszyklus vor. Studien, die histologisch Brustdrüsengewebe in verschiedenen Phasen des ovariellen Zyklus und unter der Einwirkung exogener Hormone untersucht haben, haben keine eindeutigen Schlüsse zugelassen, so daß von verschiedenen Autoren unterschiedliche Schlußfolgerungen vorliegen [9, 10]. Während in einigen Studien eine erhöhte Mitoserate in der Follikelphase gefunden wurde, haben andere die höchste Mitoserate in der Lutealphase beobachtet.

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN

Erstaunlich dabei ist, daß in einigen Studien unter Ovulationshemmern vom Kombinationstyp eine ähnliche Verteilung der Mitoserate gefunden

wurde wie in Spontanzyklen, so daß die Frage offen bleiben muß, ob nicht andere ovarielle Faktoren als Steroide einen Einfluß auf den Zellzyklus von Brustdrüsengewebe haben. Zudem ist unklar, ob die gefundene erhöhte Mitoserate in der zweiten Zyklushälfte nicht Folge der vorausgegangenen, lang andauernden Estrogenwirkung ist. Damit bleibt ungeklärt, ob nicht ein länger dauernder Progesteroneinfluß im Brustdrüsengewebe ähnlich zu betrachten ist wie am Endometrium, daß aber die Dauer einer Progesteroneinwirkung, die zur Inhibition der Mitoserate führt, im Brustdrüsengewebe wesentlich länger sein muß als im Endometriumgewebe. Wenn diese Hypothese korrekt ist, so sollte eine sequentielle Progesterongabe zu intermittierenden Schüben einer erhöhten Mitoserate führen, während eine kontinuierliche Progesterongabe die Mitoserate unterdrücken müßte.

Es gibt einige Hinweise aus klinischen Studien, die diese Hypothese stützen. Eine kontinuierliche, hochdosierte Progesteronbehandlung ist bei fortgeschrittenem Mammakarzinom durchgeführt worden und hat einen deutlichen Effekt im Sinne einer partiellen Remission der Erkrankung und einer Lebensverlängerung gezeigt. Daraus erhebt sich die Frage, ob eine kontinuierliche Estrogen/Gestagen-Supplementation in der Postmenopause nicht ebenso der Entwicklung eines Mammakarzinoms vorbeugen oder bei vorhandenem Mammakarzinom die Entwicklung bzw. die Rezidivrate verlangsamen oder verhindern kann. Dem widersprechen jedoch jüngste epidemiologische Studien [11].

Es liegen allerdings auch zwei epidemiologische Studien vor, die gezeigt haben, daß eine kontinuierliche Progesterongabe zu einer Risikoreduktion hinsichtlich des Mammakarzinoms führt [7], und eine australische Fallkontrollstudie hat aufzeigen können, daß bei Patientinnen nach behandeltem Mammakarzinom in der

Gruppe, die mit einer kontinuierlichen Estrogen/Gestagensubstitution behandelt wurde, die Rezidivrate und die Mortalität deutlich geringer waren [12]. Diese Studie umfaßt inzwischen ein Kollektiv von mehr als 1500 Frauen, in dem mehr als 140 zu den kontinuierlich substituierten Patientinnen gehören. Die bisherige Auswertung hat eine 50%ige Reduktion der Rezidivrate nachweisen lassen, und in der bisherigen Beobachtungszeit, die zwischen 4 Monaten und 30 Jahren beträgt (im Mittel 7 Jahre), ist unter den substituierten Patientinnen kein Todesfall aufgetreten [13].

Estrogene sind also die entscheidenden stimulierenden Faktoren für das Wachstum der Brust und haben damit eine proliferative Wirkung auf die epithelialen Brustzelllinien. Damit können sie durch die Stimulation von Zellzyklen der Entwicklung eines Mammakarzinoms Vorschub leisten und das Wachstum eines Mammakarzinoms, aber nur eines estrogenabhängigen, stimulieren. Die Datenlage hinsichtlich der Progesteronwirkungen in Brustdrüsengewebe ist nach wie vor widersprüchlich. Einerseits wurde eine erhöhte Mitoserate während der Einwirkung des endogenen Progesterons in der Lutealphase gefunden, zum anderen aber auch eine erhöhte Apoptoserate in der späten Lutealphase. Dies könnte erklärt werden durch die von Clark und Sutherland [4] vorgeschlagenen zwei Angriffspunkte des Progesterons im Zellzyklus mit einem Startersignal in der späten G1-Phase und einem Stoppsignal in der frühen G1-Phase.

Dem stehen Befunde mit exogenen Gestagenen entgegen, die nach lokaler Anwendung eine verringerte Mitoserate nachgewiesen hatten.

Auch epidemiologische Studien zur Mammakarzinominzidenz nach Gestagenbehandlung sind widersprüchlich. Französische Untersuchungen haben nach langzeitiger Gestagen-Behandlung wegen gut-

artiger Veränderungen am Mammagewebe eine verringerte Inzidenz an Mammakarzinomen aufgezeigt. Beachtet werden muß aber, daß es sich um eine hochdosierte Gestagenbehandlung handelte, die auch zur Verringerung der endogenen Estrogene führt. Epidemiologische Studien zur Substitutionsbehandlung haben keinen Schutzeffekt der Gestagene hinsichtlich der Entwicklung eines Mammakarzinoms gefunden. Sowohl nach alleiniger Estrogensubstitution als auch nach sequentieller Estrogen/Gestagen-Substitution fand sich eine gering erhöhte Inzidenz an Mammakarzinomen. Eine jüngste schwedische Studie [10] wies bei kontinuierlicher Estrogen/Gestagen-Gabe eine signifikant erhöhte Inzidenz an Mammakarzinomen auf, hier müssen aber weitere Studien abgewartet werden, da die geringe Fallzahl noch keine endgültigen Schlüsse zuläßt.

Literatur:

1. Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AWM, Potten CS, Anderson E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1995; 136: 164–71.
2. Going JJ, Anderson TJ, Battersby S, Macintyre CCA. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988; 130: 193–204.
3. Söderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlström 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.
4. Clarke C, Sutherland RL. Progesterin regulation of cellular proliferation. *Endocrine Rev* 1990; 11: 266–301.
5. Foidart JM, Colin C, Denoo X, Desreux J, Beliard A, Fournier S, de Lignieres B. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 963–9.



Prof. Dr. med. Wilhelm Ludwig Braendle

Geboren 1944 in Herford. Studium der Humanmedizin an den Universitäten Tübingen und Hamburg von 1963 bis 1969. 1969 Promotion zum Dr. med. Von 1969 bis 1970 Medizinalassistentenzeit. 1970 wissenschaftlicher Mitarbeiter am physiologisch-chemischen Institut der Universität Marburg. Von 1971 bis 1973 wissenschaftlicher Mitarbeiter des Sonderforschungsbereiches 34 – Endokrinologie, Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. 1973 bis 1979 wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. 1979 bis 1980 Oberarzt m.d.W.b der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. 1980 bis 1993 Professor und Oberarzt der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. Seit 1.6.1993 Direktor der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Hamburg. Prof. Dr. Braendle ist Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. W. L. Braendle
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
D-20246 Hamburg, Martinistraße 52
E-Mail: braendle@uke.uni-hamburg.de

6. 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.
7. Plue-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progesterone 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.
8. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 57: 82–6.
9. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissue. *Endocrine Rev* 1997; 18: 502–19.
10. 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.
11. Staffa JA, Newschaffer CJ, Jones JK, Miller V. Progestins and breast cancer: an epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992; 57: 473–91.
12. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67–72.
13. Dew JE, Eden JA, Bellar E, Margarey CJ, Schwartz P, CreaP, Wren BG. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. In: *Menopause Abstracts 8th International Congress on the Menopause*, 3.–7.11.1996, Sydney, Australien, 1996; F230, 115.

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](#)