

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Hormontherapie und Krebs

Noss D, Ortmann O

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (3)

(Ausgabe für Österreich), 6-10

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 6-10

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

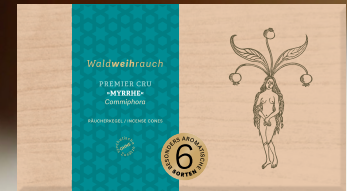
Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Hormontherapie und Krebs

D. Noss, O. Ortmann

Kurzfassung: Das Mammakarzinom sowie das Endometriumkarzinom und Ovarialkarzinom sind hormonabhängige Malignome. Östrogene und Gestagene können proliferativ auf das Tumorstadium wirken. Die Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) kann das Risiko für hormonabhängige Malignomkrankungen steigern.

Dem behandelnden Arzt obliegt es, die Indikation für eine HT mit der Patientin zu besprechen und im Besonderen auf Risiken aufmerksam

zu machen. Hierbei spielt das Malignomrisiko unter HT eine wichtige Rolle. Eine besondere Situation ist die Beratung der Patientin hinsichtlich einer HT nach behandelter Karzinomkrankung, insbesondere nach endokrin responsiver Karzinomkrankung.

Abstract: Hormone Therapy (HT) and Cancer. Many human neoplasms, in particular gynecological cancer, are of endocrine responsiveness.

Whether hormones, like estrogens and progestogens, are cancer-causing or cancer-stimulating is currently under discussion. Similar to endogenous hormones also the hormone therapy of the peri- and postmenopause can lead under different conditions to tumor-growth or tumor-reduction. In this article there is shown the evidence of peri- and postmenopausal hormone therapy on gynecological and colon cancer risk. **J Gynäkol Endokrinol 2009; 19 (3): 6–10.**

■ Einleitung

Die Auswirkungen einer Hormontherapie (HT) zur Linderung postmenopausaler Beschwerden auf eine potenzielle Tumorentstehung oder ein Tumorstadium gehören zu den größten Ängsten der Patientinnen. Viele Karzinomkrankungen sind hormonabhängig. Insbesondere Gewebe des weiblichen Genitaltraktes weisen häufig Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf. Östrogene und Gestagene können proliferativ und antiproliferativ auf diese Gewebe und somit auf das Tumorstadium wirken. Im Folgenden sind die Zusammenhänge zwischen der postmenopausalen HT und verschiedenen Malignomen wie Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, kolorektalem Karzinom und Zervixkarzinom dargestellt.

■ HT und Mammakarzinom

Östrogene und ihre Metaboliten haben sich in präklinischen Untersuchungen als Substanzen erwiesen, die die Entwicklung von Mammakarzinomen fördern können. Analog dazu führen endogene Zustände eines relativen Hyperöstrogenismus wie niedriges Menarchenalter, hohes Alter bei Erstparität, fehlende Laktation, Nulliparität und hohes Menopausealter zu einer relativen Risikoerhöhung für Brustkrebskrankungen auf etwa 1,5–3.

Auch bei der HT bestehen Assoziationen mit Mammakarzinomkrankung. Neuere Studien weisen insbesondere auf die zusätzliche Risikoerhöhung durch Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapien hin. Aufgrund der Kinetik des Tumorstadiums kann man davon ausgehen, dass die erhöhte Anzahl an Mammakarzinomen unter HT nicht auf die *De-novo*-Entstehung, sondern auf die Stimulation von bereits vorhandenen klinisch inapparenten Mammakarzinomen zurückzuführen ist [1].

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Universität Regensburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. O. Ortmann, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität Regensburg, Caritas Krankenhaus St. Josef, D-93053 Regensburg, Landshuter Straße 63, E-Mail: olaf.ortmann@klinik.uni-regensburg.de

Die Beziehung zwischen Brustkrebs und der Anwendung einer HT wurde in den vergangenen 30 Jahren überwiegend in Beobachtungsstudien überprüft. Diese Untersuchungen sind zu unterschiedlichen Bewertungen des Risikos der Therapie mit Östrogenen (ET) bzw. Kombinationen aus Östrogenen mit Progestagenen (EPT) gekommen. Die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer hat zuletzt im Jahr 1997 eine Re-Analyse der verfügbaren Daten aus Beobachtungsstudien vorgenommen [2]. Die jährliche Erhöhung des relativen Risikos (RR) für die Diagnose eines Mammakarzinoms für Anwenderinnen einer HT bzw. Frauen, die eine HT 1–4 Jahre zuvor beendet hatten, betrug 1,023 (95%-CI 1,011–1,036). Das RR war bei Frauen, die mindestens 5 Jahre – im Mittel 11 Jahre – eine HT anwendeten, 1,35 (95%-CI 1,21–1,49). Die Daten dieser Re-Analyse betreffen ganz überwiegend die Risikobewertung der ET.

Nach 1997 wurde eine Reihe von Beobachtungs- und randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) durchgeführt. Durch diese Studien wurde dann eine Risikobewertung der EPT möglich. Die Studien fanden bei den gegenwärtigen Anwenderinnen („Current User“) einer EPT eine Steigerung des Mammakarzinomrisikos, das höher war als bei der Anwendung einer ET. In RCTs fand sich nach 6,8- bzw. 5,6-jähriger Therapie mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) ein RR von 1,27 (95%-CI 0,84–1,94) bzw. 1,24 (95%-CI 1,01–1,54) [3].

Im Gegensatz zu der Re-Analyse der Collaborative Group fand sich in der WHI in dem ET – gegenüber dem Placebo-Arm – eine Senkung des RR auf 0,77. Die mediane Anwendungsdauer der ET betrug ca. 7 Jahre. Obwohl die Studie 10.739 Frauen eingeschlossen hatte, basiert die Analyse auf 94 bzw. 124 invasiven Mammakarzinomen bei CEE- bzw. Placeboanwenderinnen [4]. Die 3 weiteren RCTs (EPAT, WEST und ESPRIT) weisen wesentlich geringere Probandenzahlen auf und Anwendungszeiten zwischen 2 und 2,8 Jahren. In den Studien fand sich kein signifikanter Unterschied im Brustkrebsrisiko zwischen Placebo- bzw. ET-Anwenderinnen.

Für Deutschland konnten die Daten aus der WHI-Studie 2007 weitestgehend bestätigt werden. Die MARIE-Studie, eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie, ergab für Current

User einer HT ein RR von 1,73 (95%-CI 1,55–1,94) [5]. Vergleichend zur WHI ergab eine Östrogenmonotherapie ein erhöhtes Risiko für Current User von 1,15 (95%-CI 0,99–1,34). 2006, 4 Jahre nach der WHI-Studie, wurden erstmals in den USA Daten publiziert, die einen Rückgang der Mammakarzinomdiagnosen im Jahr 2003 um 7 % ergaben. Diese Abnahme war vor allem bei >50jährigen Frauen, insbesondere mit östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinomen, auszumachen. Ähnliche Zahlen sind aus epidemiologischen Beobachtungen auch für Deutschland zu übertragen [6]. Es wird angenommen, dass diese Daten in kausalem Zusammenhang zum Rückgang der HT-Verordnungen nach Publikation der WHI-Ergebnisse zu deuten sind.

Die Bewertung der epidemiologischen Studien macht es erforderlich, zwischen gegenwärtiger (current use), vorausgegangener (past use) und der jemals durchgeführten Anwendung (ever use) zu unterscheiden. Dies ist eine wesentliche Erkenntnis aus der Analyse der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, die eine Risikosteigerung für Current Use nachgewiesen hat. Innerhalb von 1–4 Jahren nach Absetzen der Therapie sinkt das Risiko allerdings wieder und ist danach nicht unterschiedlich von Nicht-Anwenderinnen der HT.

Für Tibolon konnte in der Million Women Study ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden (RR 1,45 95%-CI 1,25–1,67) [7]. Nach Mammakarzinomerkrankung ergab die Auswertung der LIBERATE-Studie ein erhöhtes Rezidivrisiko unter Tibolontherapie, das etwa im Bereich des Risikos der Million Women Study lag: HR 1,40 (95%-CI 1,14–1,70) [8]. Insbesondere Rezidive östrogenrezeptorpositiver Mammakarzinome traten vermehrt auf (HR 1,6 95%-CI 1,22–2,01). Auch das Risiko für Metastasen unter Tibolontherapie war mit HR 1,38 (95%-CI 1,09–1,74) erhöht.

■ HT und Endometriumkarzinom

Die alleinige ET führt zu einer starken Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos bei nicht-hysterektomierten Frauen. Das Risiko ist abhängig von der Dauer der Therapie. Nach Langzeiteinnahme (> 10 Jahre) steigt das Risiko auf das 8- bis 10-fache. Auch nach Beendigung einer Östrogentherapie bleibt ein erhöhtes Risiko über 15 Jahre bestehen [9]. Bei einer sequenziellen Östrogen-Gestagen-Gabe sollte daher mindestens für 10 Tage pro Behandlungsmonat, besser 12–14 Tage, ein Gestagen angewendet werden. Auf diese Weise kann der Risikoanstieg aufgehoben werden [10].

Sowohl im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie als auch in der HERS, in denen jeweils die gleiche kombinierte kontinuierliche EPT angewendet wurde, blieb das Endometriumkarzinomrisiko unbeeinflusst: WHI HR 0,83 (95%-CI 0,47–1,47) [3, 11]. Somit hat eine adäquat durchgeführte HT keinen Effekt auf das Endometriumkarzinomrisiko. Es gibt Überlegungen, bei nicht-hysterektomierten Frauen auf die Gestagenkomponente einer kombinierten HT zu verzichten, um das Mammakarzinomrisiko zu reduzieren und dabei ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko in Kauf zu nehmen. Allerdings existieren keine prospektiv randomisierten Studien, die diese

Fragestellung untersucht haben. Daher ist es momentan nicht sinnvoll, auf die Gestagenkomponente in der kombinierten HT bei nicht-hysterektomierten Frauen zu verzichten [10]. Umfangreiche Daten aus jüngeren Untersuchungen stammen aus der Million Women Study [12]. Die Ergebnisse bestätigten Daten früherer Studien zur ET und zyklischen EPT. Die kontinuierlich kombinierte EPT reduzierte das Risiko für ein Endometriumkarzinom: RR 0,71 (95%-CI 0,56–0,9). Für Tibolon konnte in der Million Women Study wider Erwarten eine Risikoerhöhung festgestellt werden (RR 1,79 95%-CI 1,43–2,25).

Auch in einer populationsbezogenen Fall-Kontrollstudie aus dem Jahr 2007 konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche kombinierte Therapie das Endometriumkarzinomrisiko nicht erhöht, bei Anwendung bis 6 Jahren erniedrigt (OR 0,59 95%-CI 0,40–0,88). Die sequenzielle Therapie war jedoch bei Anwendung über 6 Jahre mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet (OR 2,0 95%-CI 1,2–3,5) [13].

In zwei frühen Studien konnte für Patienten im Stadium I eines Adenokarzinoms des Endometriums nach Hormontherapie zur Linderung postmenopausaler Beschwerden ein signifikant besseres Überleben und eine signifikant längere Rezidivfreiheit gesehen werden. Die Autoren gehen jedoch nicht soweit, dies als Therapie der Wahl nach erfolgter Endometriumkarzinomtherapie zu empfehlen [14]. In später publizierten Beobachtungsstudien (HR 1,27 80%-CI 0,916–1,77) und in einem RCT (HR 0,75 95%-CI 0,40–1,43) konnte kein Effekt einer HT auf das Rezidivrisiko, sowie auf das Überleben nach Endometriumkarzinomerkrankung gezeigt werden [15].

Im Jahr 2000 gab das „American College of Obstetricians and Gynecologists“ eine Empfehlung heraus, dass derzeit keine konsistenten Daten bezüglich der Behandlung postmenopausaler Beschwerden mit einer Hormontherapie bei Patienten nach Endometriumkarzinomerkrankung Stadium I und II beständen [16]. Aktuell gilt ein behandeltes Endometriumkarzinom Stadium I nicht als absolute Kontraindikation einer HT. Die Indikation sollte jedoch streng, und die Therapie in Form einer kombinierten kontinuierlichen Applikation erfolgen.

■ HT und Zervixkarzinom

Die persistierende HPV-Infektion bestimmter High-risk-Typen gilt als größter Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms. Dennoch entwickeln nur wenige Frauen mit persistierender HPV-Infektion tatsächlich eine zervikale Neoplasie. Dies lässt darauf schließen, dass weitere Kofaktoren an der Karzinogenese beteiligt zu sein scheinen. Der mögliche Einfluss einer HT auf die Entstehung eines Zervixkarzinoms wurde insbesondere nach dem Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in der zervikalen Transformationszone postuliert.

Der Zusammenhang zwischen einer HT und der zervikalen Karzinogenese ist nicht adäquat untersucht [17]. Beobachtungsstudien zeigten keinen Zusammenhang zwischen einer HT und dem Auftreten eines Zervixkarzinoms [18]. In der WHI-Studie differierte die Inzidenz des Zervixkarzinoms nicht signifikant zwischen Anwender- und Placebogruppe (HR 1,4 95%-CI 0,5–4,4) [19].

■ HT und Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinomrisiko wird durch Faktoren gesteigert, die mit einem relativen Hyperöstrogenismus vergesellschaftet sind.

Die Datenlage zur Wirkung der HT auf das Ovarialkarzinom ist beschränkt. Einige epidemiologische Studien zeigen, dass eine langfristige HT das Ovarialkarzinomrisiko möglicherweise erhöht. Eine umfangreiche Kohortenstudie berichtet über den Anstieg der durch Ovarialkarzinome bedingten Mortalität um den Faktor 2 bei Frauen, die mindestens eine 10-jährige HT durchgeführt haben [20]. In der WHI-Studie fand sich kein signifikanter Effekt auf das Ovarialkarzinomrisiko im Östrogen-Gestagen-Arm.

Neuere Daten aus Fall-Kontroll- und Beobachtungsstudien lassen auf eine Risikoerhöhung für Ovarialkarzinome bei HT-Anwendung (ever use) schließen. Eine ET scheint hierbei das Risiko stärker zu erhöhen: ET 1,284 (95%-CI 1,178–1,399), EPT 1,110 (95%-CI 1,020–1,207) [21]. Auch die Million Women Study kommt zu dem Ergebnis, dass eine HT das Ovarialkarzinomrisiko und die dadurch bedingte Mortalität erhöht. Es fanden sich keine Unterschiede in der Risikoerhöhung für bestimmte Formen der HT [22]. Eine Subgruppenanalyse ergab für Current User einer HT bei Anwendung von 5–10 Jahren ein RR von 1,24, sowie bei Anwendung über 10 Jahre ein RR von 1,31. Ein Past Use war nicht mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet. Es fanden sich keine Unterschiede in der Risikoerhöhung für bestimmte Formen der HT. Allerdings kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die HT das Risiko für seriöse Tumoren stärker erhöht (RR 1,52), als für muzinöse (RR 0,72), endometriode (RR 1,05) und klarzellige Tumoren (RR 0,77).

Wenige Untersuchungen stehen zu der Fragestellung HT nach Ovarialkarzinom zur Verfügung. Das vorhandene Datenmaterial ergibt kein erhöhtes Rezidivrisiko durch eine HT nach erfolgter Karzinomtherapie [23]. In einer neueren Fall-Kontroll-Studie konnte kein Effekt einer vorher durchgeführten HT auf das Überleben bei Ovarialkarzinom-Patientinnen nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich bei Anwendung einer HT nach Diagnosestellung ein besseres Überleben [24]. Die Studien sind aufgrund minderer Qualität und geringem Umfang nicht in der Lage, zuverlässige Aussagen zu machen.

■ HT und kolorektale Karzinome

Der Zusammenhang zwischen Hormonexposition und Kolonkarzinomerkrankung konnte durch einige In-vitro-Studien nachgewiesen werden. Studien haben ergeben, dass eine erhöhte Gallensäurekonzentration an der Entwicklung eines Kolonkarzinoms beteiligt ist. Gestagene vermögen die Gallensäureproduktion zu inhibieren [25]. Zudem wirken Östrogene präventiv auf die Entwicklung des Kolonkarzinoms, indem sie Serumlevel von Insulin-like Growth Factor-1 senken, der an der Karzinogenese beteiligt zu sein scheint. Nulliparität, eine niedrige Schwangerschaftsrate und ein hohes Alter bei der ersten Geburt erhöhen das Kolonkarzinomrisiko um etwa den Faktor 2–3.

Meta-Analysen von Beobachtungsstudien ergaben eine Reduktion des Risikos für kolorektale Karzinome nach einer längerfristigen HT [26]. Zu diesem Ergebnis kam auch die WHI-Studie (HR für kolorektale Karzinome 0,63 (95%-CI 0,43–0,92)). Auch in der HERS-Studie wurde nach einem medianen Follow-up von 4,1 Jahren eine nichtsignifikante Risikoreduktion beobachtet (HR 0,81, 95%-CI 0,46–1,45). Kolorektale Karzinome wurden allerdings bei den Hormonanwenderinnen in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [11]. Im Östrogenarm der WHI-Studie fand sich kein Effekt auf das Risiko kolorektaler Karzinome. In neueren Fall-Kontroll-Studien bestätigen sich diese Ergebnisse. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine HT vor Kolonkarzinomdiagnose eine Risikoreduktion bewirkt, an diesem Karzinom zu versterben (HR 0,64, 95%-CI 0,47–0,88) [5]. Nach Absetzen der Therapie gleicht sich das Risiko einer kolorektalen Karzinomerkrankung wieder dem Ausgangsniveau an. In der Postinterventionsphase der WHI-Studie wurde bei einem Follow-up von 2,4 Jahren ein Risiko von HR 1,08 (95%-CI 0,66–1,77) berechnet [27].

■ Fazit

Die zusammenfassende Bewertung zeigt, dass die EPT das Brustkrebsrisiko erhöht. Dieser Effekt ist zeitabhängig und ab 5-jähriger Anwendung auf ein RR von 1,3–2 erhöht. Die ET erhöht das Brustkrebsrisiko weniger. Der Effekt ist ebenfalls zeitabhängig. Kontrovers werden die Anwendungszeiten diskutiert, die erforderlich sind, um diesen Effekt zu beobachten (> 5, 10 bzw. 20 Jahre). Das Brustkrebsrisiko ist bei Current Usern unter HT erhöht, normalisiert sich jedoch nach Absetzen der Therapie. Eine Analyse von Daten aus der Million Women Study zeigt darüber hinaus, dass auch das Risiko für die Entstehung von In-situ-Karzinomen gesteigert ist. Darüber hinaus konnte bestätigt werden, dass das Risiko für lobuläre Karzinome bei Anwendung einer HT mehr ansteigt, als für duktale Karzinome.

Eine Östrogenmonotherapie ist bei nicht-hysterektomierten Frauen obsolet. Jedoch selbst bei einer regelmäßigen, monatlichen, bis zu 16-tägigen Gestagengabe zusätzlich zur ET kann eine geringe Erhöhung des RR bei Langzeitanwendung nicht völlig ausgeschlossen werden. Die kombinierte kontinuierliche EPT führt zu keiner Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos. Auch Tibolon erhöht das Endometriumkarzinomrisiko.

Die momentane Datenlage zeigt, dass die HT keine signifikante Rolle in der Entstehung eines Zervixkarzinoms spielt.

Eine HT erhöht das Risiko für ein Ovarialkarzinom. Die Datenlage ergibt, dass eine ET das Risiko stärker erhöht als eine EPT. Inwieweit Anwendungsdauer und Applikationsart der HT eine Rolle spielen, ist momentan nicht abschließend zu bewerten. Ebenso wenig lassen sich Aussagen bezüglich histologischer Subtypen machen.

Eine HT erhöht das Kolonkarzinomrisiko nicht. Daten aus Beobachtungsstudien und RCT lassen auf eine leichte Risikoreduktion schließen. Dies ist biologisch auch nachvollziehbar. Dennoch ist der Einsatz einer HT zum Ziel der Kolonkarzinomprävention nicht zu befürworten.

■ **Relevanz für die Praxis**

- Eine Hormontherapie (HT) erhöht das Mammakarzinomrisiko, hierbei erhöht eine Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) das Risiko stärker als eine Östrogentherapie (ET). Auch nach Mammakarzinomerkrankung erhöht eine HT nach momentanem Kenntnisstand das Rezidivrisiko.
- Eine alleinige ET erhöht das Endometriumkarzinomrisiko, hingegen verändert eine korrekt durchgeführte EPT dieses Risiko nicht.
- Durch eine HT kommt es zu einer geringen Risikosteigerung für Ovarialkarzinome.
- Das Risiko für kolorektale Karzinome wird hingegen durch eine HT gesenkt.

Literatur:

1. Dielert M, Lewis MA, Shapiro S et al. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2052–60.

2. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59. Erratum: *Lancet* 1997; 350: 1484.

3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 17: 321–33.

4. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036–45.

5. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E, Braendle W, Bastert G, Hentschel S, Berger J, Chang-Claude J. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 2008; 123: 933–41.

6. Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy.

Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 427–30.

7. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27. Erratum: *Lancet* 2003; 362: 1160.

8. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sisoni P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; on behalf of the LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46.

9. Green PK, Weiss NS, McKnight B et al. Risk of endometrial cancer following cessation of menopausal hormone use (Washington, United States). *Cancer Causes Control* 1996; 7: 575–80.

10. Ortmann O, König K. Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: 144–7.

11. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.

12. Beral V, Bull D, Reeves G et al. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.

13. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 139.e1–7.

14. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326–30.

15. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189–91.

16. Committee on Gynecologic Practice. Hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73: 283–4.

17. International Agency for Research on Cancer. Working Group on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. IARC Monographs, Vol 91; 2007.

18. Hunt K, Coleman MP. The completeness of cancer registration in follow-up studies – a cautionary note. *Br J Cancer* 1987; 56: 357–9.

19. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeely SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739–48.

20. Lancelotti JV, Brinton LA, Leitzmann MF et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health

Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1397–405.

21. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 453–63.

22. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703–10.

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

24. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocchio R et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006; 119: 2907–15.

25. McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 1201–7.

26. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880–8.

27. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991–1004.

Dr. med. Daniel Noss

Jahrgang 1976. Assistenzarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Regensburg, Caritas Krankenhaus St. Josef. Studium der Humanmedizin in München. Klinische Weiterbildung an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Rotkreuz-Krankenhaus München und der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Regensburg.



Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

Jahrgang 1959. Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Regensburg, Caritas Krankenhaus St. Josef. Studium der Humanmedizin in Kiel und Lübeck. Forschungsaufenthalt in den USA an den National Institutes of Health, NICHD, Endocrinology and Reproduction Research Branch. Klinische Weiterbildung an den Universitätskliniken Lübeck und Marburg. Oberarzt-tätigkeit an den Universitätskliniken Lübeck und Marburg. 2003 Ruf auf den Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Regensburg.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)