

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

EMONS G

Hormonsubstitution und Endometriumkarzinom

Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Schweiz), 9-12

Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Deutschland)

9-11

Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Österreich), 7-11

Journal für Menopause 2001; 8 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Deutschland), 6-9

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

HORMONSUBSTITUTION UND ENDOMETRIUMKARZINOM

Hormone replacement therapy and endometrial cancer

Summary

Postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) using unopposed estrogens is contraindicated in non-hysterectomized women, due to the marked increase of endometrial cancer risk. Even low potency or low dose unopposed estrogens significantly enhance the risk to develop endometrial cancer. This risk is markedly reduced, when in addition to estrogens, progestins are administered for at least 10 days per month. In

some studies, a normalization of endometrial cancer risk to that of women receiving no HRT is only achieved, when a continuous combined estrogen/progestin replacement is used. In the view of these findings, the use of progestins for less than 10 days per month and so called long cycle regimens, where a progestin is added only every 3 months, cannot be recommended.

Key words: endometrial cancer, estrogens, hormone replacement therapy

Verlust der Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren) charakterisieren die weitere maligne Transformation zu aggressiven, undifferenzierten, endometrioiden Karzinomen mit schlechter Prognose [1–3].

Die zweite Gruppe von Endometriumkarzinomen (Typ II) ist nicht mit einem Hyperöstrogenismus assoziiert und entwickelt sich typischerweise aus dem atrophischen Endometrium der Frau im Senium. Hier steht am Anfang der malignen Transformation wahrscheinlich eine Mutation des *p53*-Gens, welche über die Zwischenstufe des „intraepithelialen Endometriumkarzinoms“ rasch zur Entstehung eines invasiven, serösen Karzinoms führt [1–3]. Sexualsteroid spielen in der Genese dieser hochaggressiven Tumoren wahrscheinlich keine Rolle.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei nicht hysterektomierten Frauen ist die postmenopausale Hormonersatztherapie mit reinen Estrogenen wegen der deutlichen Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos kontraindiziert. Dies gilt auch für die orale Applikation von Estriol oder die Gabe niedriger Estrogendosen. Die zusätzliche Verabreichung eines Gestagens über mindestens 10 Tage pro Monat vermag das Risiko für ein Endometriumkarzinom deutlich zu reduzieren. Nach einigen Studien erfolgt eine Reduktion des Endometriumkarzinomrisikos in den Bereich von nicht substituierten Frauen nur bei der Anwendung einer kontinuierlich-kombinierten Estrogen/Gestagen-Substitution. Die Gabe von Gestagenen über weniger als 10 Tage pro Monat und damit auch sogenannte Langzyklusschemata, bei denen Gestagene nur alle 3 Monate verabreicht werden, können bei dieser Datenlage nicht empfohlen werden.

Einleitung

Die Differenzierung des „Endometriumkarzinoms“ in 2 grundlegend unterschiedliche Entitäten ist heute weitgehend gesichert. Der erste Typ des Endometriumkarzinoms (Typ I) ist assoziiert mit einem Hyperöstrogenismus bzw. einer Estrogendominanz und entwickelt sich häufig über eine charakteristische Sequenz von hyperplastischen Veränderungen des Endometriums, deren präkanzeröse Potenz kontinuierlich zunimmt. Auf molekularer Ebene spielen Mutationen des *ras*-Onkogens, Verlust der Expression des Tumorsuppressorgens *PTEN* und Störungen der Funktion der DNA-Reparaturgene (mismatch repair defects) eine zentrale Rolle. Estrogene wirken in der Entstehung dieser endometrioiden Endometriumkarzinome als typische Tumorpromotoren. Durch ihre mitogene Aktivität erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit der o.g. transformierenden Mutationen, die den Übergang von einer einfachen in eine atypische Endometriumhyperplasie und schließlich in ein gut differenziertes, endometrioides Karzinom bewirken [1–3]. Weitere Mutationen (u.a. im *p53*-Gen,

ROLLE DER HORMONERSATZTHERAPIE BEI DER ENTSTEHUNG DES ENDOMETRIUMKARZINOMS TYP I

Die reine Estrogensubstitution zählt neben anovulatorischen Zyklen, östrogenproduzierenden Tumoren und Adipositas zu den typischen Risikofaktoren für die Entstehung eines endometrioiden Endometriumkarzinoms [1–3]. In einer Metaanalyse von 30 evaluierbaren Studien berechneten Grady et al. ein relatives Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms von 2,3 (95 %-Konfidenzintervall: 2,1–2,5) für Frauen, die eine alleinige Estrogensubstitution erhielten, im Vergleich zu Frauen ohne Hormonersatzbehandlung [4]. Eine reine Estrogensubstitution über 10 und mehr Jahre erhöhte das relative Risiko auf 9,5. Das relative Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms nach reiner Estrogensubstitution blieb erhöht, auch wenn diese 5 Jahre oder länger abgesetzt war.

Wurden Estrogene und Gestagene kombiniert, reduzierte sich das relative Risiko für ein Endometriumkarzinom auf 0,8 (95 %-Konfidenzintervall: 0,6–1,2) [4]. Bei der abschließlichen Analyse der Kohortenstudien errechneten Grady et al. sogar ein relatives Risiko für die kombinierte Estrogen/Gestagen-Substitution von 0,4 (95 %-Konfidenzintervall: 0,2–0,6) im Vergleich zu Frauen, die keine Hormonsubstitution erhielten [4]. Dieser „protektive“ Effekt der kombinierten Estrogen/Gestagen-Substitution bezüglich der Entstehung von Endometriumkarzinomen wird gerne als Argument für den Nutzen der Hormonersatztherapie verwendet.

Neuere und differenziertere Studien geben jedoch Anlaß zu einer kritischeren Bewertung der endometrialen Sicherheit der kombinierten Hormonersatztherapie. Beresford et al. zeigten 1997, daß die reine Estrogensubstitution zu einem 4fach erhöhten Endometriumkarzinomrisiko führte (95 %-Konfidenzintervall: 3,1–5,1). Die zyklische Kombination mit einem Gestagen reduzierte das relative Risiko auf 1,4 (95 %-Konfidenzintervall: 1,0–1,9). Für Frauen, die pro Monat über weniger als 10 Tage ein Gestagen erhielten, betrug das relative Risiko für ein Endometriumkarzinom 3,1 (95 %-Konfidenzintervall: 1,7–5,7). Die Gabe eines Gestagens über 10–21 Tage pro Monat resultierte in einem relativen Risiko von 1,3 (95 %-Konfidenzintervall: 0,8–2,2). Wurden diese kombinierten Substitutionen jedoch über 5 und mehr Jahre angewendet, stiegen die relativen Risiken auf 3,7 (1,7–8,2) (< 10 Tage Gestagene) und 2,5 (1,1–5,5) (≥10 Tage Gestagene) [5].

Pike und Mitarbeiter beschrieben ebenfalls 1997 ein relatives Risiko für ein Endometriumkarzinom von 2,17 (1,91–2,47) für eine 5jährige reine Estrogensubstitution. Wurde zusätzlich ein Gestagen für weniger als 10 Tage pro Monat (effektiv 7 Tage)

hinzugegeben, sank das relative Risiko auf 1,87 (1,32–2,65) pro 5jähriger Anwendung. Die Gabe eines Gestagens über mindestens 10 Tage pro Monat führte dazu, daß das relative Risiko durch eine Estrogen/Gestagen-Substitution nicht mehr erhöht war (RR = 1,07 pro 5 Jahre Anwendung; 95 %-Konfidenzintervall 0,82–1,41). Auch bei einer kontinuierlich-kombinierten Estrogen/Gestagen-Substitution konnten diese Autoren keine Risikoerhöhung mehr nachweisen (RR = 1,07 pro 5 Jahre Anwendung; 95 %-Konfidenzintervall: 0,8–1,43). Die Autoren postulierten, daß bei einer kombinierten Estrogen/Gestagen-Substitution das Gestagen über mindestens 10 Tage pro Monat oder kontinuierlich gegeben werden muß, um effektiv eine Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos durch Estrogensubstitution zu verhindern. Eine Verminderung des Endometriumkarzinomrisikos im Vergleich zu Frauen ohne Hormonersatztherapie ist durch keines dieser Regime zu erreichen [6]. In einer ganz Schweden umfassenden Fall-Kontrollstudie fanden Weiderpass et al., daß die reine Estrogensubstitution zeit- und dosisabhängig das relative Risiko für ein Endometriumkarzinom erhöhte. Die Behandlung über 5 und mehr Jahre mit Estradiol erhöhte das relative Risiko auf 6,2 (3,1–12,6). Bei entsprechender Anwendung von konjugierten Estrogenen lag das relative Risiko bei 6,6 (3,6–12,0). Frauen, die weniger als 16 Tage pro Zyklus ein Gestagen zusätzlich nahmen (meist 10 Tage), hatten ein relatives Risiko von 2,9 (1,8–4,6) nach 5 oder mehr Jahren der Anwendung dieser zyklisch-kombinierten Substitution. Die kontinuierlich-kombinierte Substitution hingegen führte nach Anwendung über 5 und mehr Jahre zu einer signifikanten Verminderung des Endometriumkarzinomrisikos auf 0,2 (0,1–0,8) im Vergleich zu Frauen ohne Hormonsubstitution [7].

Auch die Gabe von reinen Estrogenen in niedriger Dosierung oder die

orale Anwendung von Estriol erhöhen das Endometriumkarzinomrisiko. Cushing et al. berechneten ein relatives Risiko von 5,4 (2,3–13) für Frauen, die täglich 0,3 mg konjugierte Estrogene ohne Gestagenzusatz einnahmen. Für Frauen, die unter dieser Art von reiner Estrogensubstitution standen und diese für mehr als 8 Jahre angewendet hatten, betrug das relative Risiko 9,2 (2,9–29) [8].

Weiderpass et al. beschrieben 1999, daß die orale Applikation von 1–2 mg/Tag Estriol, von der vermutet wird, daß sie keine oder nur geringe ungünstige Effekte auf das Endometrium hat, sowohl das Risiko von atypischen Endometriumhyperplasien als auch -karzinomen signifikant erhöht. Nach mindestens 5jähriger alleiniger oraler Estriolsubstitution betrug das relative Risiko für ein invasives Endometriumkarzinom 3,0 (2,0–4,0) und für eine Endometriumhyperplasie mit Atypien 8,3 (4,0–17,4). Zwischen einer vaginalen Estriolapplikation und einer Endometriumhyperplasie wurde nur eine schwache Assoziation gefunden [9].

Frühere Untersuchungen ließen vermuten, daß Endometriumkarzinome, die unter alleiniger Estrogensubstitution auftraten, besser differenziert wären und in einem früheren Stadium diagnostiziert würden als Endometriumkarzinome bei Frauen ohne Estrogensubstitution [10]. Shapiro et al. zeigten jedoch 1998, daß Frauen, die über mindestens 3 Jahre nur Estrogene einnahmen, im Vergleich zu Frauen ohne Hormonsubstitution ein relatives Risiko von 4,8 (3,5–6,6) für ein Endometriumkarzinom mit myometraner Infiltration und ein relatives Risiko von 2,85 (1,7–4,8) für einen G3-Tumor hatten. Bei zyklischer oder kontinuierlicher gleichzeitiger Gabe von Gestagenen waren die Risiken für Stadien größer FIGO Ia und G3-Tumoren wieder vergleichbar mit denen einer Population ohne Hormonsubstitution [11].

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die eigentlich seit mehreren Jahrzehnten obsoleete reine Estrogensubstitution bei nicht hysterektomierten Frauen ist auch in abgemilderter Form (niedrig dosierte konjugierte Estrogene, orales Estriol) nach wie vor kontraindiziert. Angesichts der postulierten reinen Estrogensubstitution von bis zu 20 % bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus in Deutschland [12] ist hier eine massive Aufklärungsarbeit für alle ärztlichen Gruppen, die Hormonsubstitution verordnen, erforderlich. In Anbetracht der referierten Studien erscheint die beliebte Praxis der „langen Zyklen“, d. h. zum Beispiel 3 Monate reine Estrogene, dann 10–14 Tage Gestagene zum „Abbluten“, als sehr bedenklich. Die Sicherheit dieses Regimes ist durch keine Untersuchung belegt. Eine entsprechende Studie in Skandinavien, die die monatliche zyklische Gestagengabe mit einem Langzyklusregime verglich, bei dem Gestagene nur jeden 3. Monat verabreicht wurden, ist abgebrochen worden, weil während der 2- bis 3jährigen Behandlungsdauer in der Langzyklusgruppe eine erhöhte Inzidenz von Endometriumhyperplasien und ein Endometriumkarzinom festgestellt wurden [13]. Eine Gestagengabe über weniger als 10 Tage pro Monat erscheint nach der o. g. Datenlage meines Erachtens nicht mehr zu verantworten. Auch die in allen Studien signifikant sicherere zyklische Anwendung von Gestagenen über 10 und mehr Tage pro Monat ist nach den Untersuchungen von Beresford et al. [5] und Weiderpass [7] nach 5jähriger Anwendung mit einer signifikanten Risikoerhöhung für ein Endometriumkarzinom verbunden. Pike et al. [6] hingegen fanden, daß die zyklische Gestagengabe über mindestens 10 Tage pro Monat auch nach 5 Jahren nicht zu einer Risikoerhöhung führte.

Die Daten von Weiderpass et al. [7] favorisieren klar die kontinuierlich-kombinierte Estrogen/Gestagen-Substitution, die sogar zu einer Risikoverminderung gegenüber einer Population ohne Hormonsubstitution führte. Bei Pike et al. [6] war das relative Risiko bei einer kontinuierlich-kombinierten Substitution nach 5jähriger Anwendung 1,07 (0,8–1,43). Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang zwei neuere Studien, die Anlaß zu der Vermutung geben, daß eine kombinierte Estrogen/Gestagen-Substitution das Brustkrebsrisiko signifikant stärker erhöht als eine reine Estrogensubstitution [14, 15]. Es ist möglich, daß hierbei die Risikoerhöhung für Brustkrebs durch eine kontinuierlich-kombinierte Estrogen/Gestagen-Substitution geringer ist als bei einer zyklisch-kombinierten Substitution. Die Daten hierzu sind allerdings statistisch nicht signifikant [14].

Eine definitive Empfehlung, ob eine kontinuierlich-kombinierte Substitution oder eine zyklisch-kombinierte Estrogen/Gestagen-Substitution (mindestens 10 Tage Gestagene in transformierender Dosis pro Monat) bevorzugt werden sollte, kann angesichts dieser Datenlage nicht gegeben werden. Bis hier verlässliche Zahlen vorliegen, sollten die individuellen Besonderheiten und Wünsche der betroffenen Frau den Ausschlag geben, nachdem eine umfassende Aufklärung über die Risiken von Blutungsstörungen, Endometrium- und Mammakarzinom erfolgt ist.

Literatur:

1. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13: 295–308.
2. Emons G, Schulz K-D. Ätiologie des Endometriumkarzinoms. In: Römer Th, Mueck OA (Hrsg). *Endometrium und Hormonsubstitution*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998; 47–54.
3. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocrine Related Cancer* 2000; 7: 227–42.

4. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petiti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
5. Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458–61.
6. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM. Estrogen – progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110–6.
7. Weiderpass E, Adami H-O, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following Estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131–7.
8. Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SAA. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 35–9.
9. Weiderpass E, Baron JA, Adami H-O, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I. Low potency estrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824–8.
10. Nyholm HCJ, Nielsen AL, Norup P. Endometrial cancer in postmenopausal women with and without previous estrogen replacement treatment: comparison of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 229–35.
11. Shapiro JA, Weiss NS, Beresford SAA, Voigt L. Menopausal hormone use and endometrial cancer by tumor grade and invasion. *Epidemiology* 1998; 9: 99–101.
12. Greiser E. Hormonersatztherapie. Rechnung mit Unbekannten. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97 (39): B2147–B2148.
13. von Schoultz B, Söderquist G, Cline JM. Möglichkeiten der Hormonsubstitution: zyklische Therapie. In: Römer Th, Mueck OA (Hrsg). *Endometrium und Hormonsubstitution*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998; 95–8.
14. 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: 328–3.
15. 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.



Prof. Dr. med. Günter Emons

Geboren 1954. Studium der Humanmedizin von 1972 bis 1975 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, von 1975 bis 1979 an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Approbation 1979. Von 1979 bis 1982 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Biochemische Endokrinologie, Medizinische Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Knuppen). 1982 Promotion mit der Note „summa cum laude“ am Institut für Biochemische Endokrinologie, Medizinische Universität zu Lübeck. Von 1982 bis 1989 wissenschaftlicher Angestellter an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Direktoren: Prof. Dr. med. D. Krebs (bis 1984), Prof. Dr. med. F. Oberheuser), von 1987 bis

1989 Oberarzt. 1988 Anerkennung als Arzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Habilitation und Venia legendi 1986 für das Fach „Biochemische Endokrinologie“ (Thema: Ist die o-Hydroxylierung essentiell für die Östrogenwirkung? Untersuchungen zu Vorkommen, Stoffwechsel, zur pharmakologischen Wirkung und physiologischen Bedeutung von Katecholöstrogenen). 1989 Erweiterung der Venia legendi auf das Fach „Gynäkologie und Geburtshilfe“. 1990 Umhabilitation an die Philipps-Universität Marburg. 1991 apl. Professur für Gynäkologie und Geburtshilfe. Von 1990 bis 1998 Oberarzt am Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. K.-D. Schulz), ab 1996 leitender Oberarzt. Seit 1998 Kommissarischer Leiter der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums der Georg-August-Universität Göttingen, seit 23.12.98 Direktor der Abteilung, Ernennung zum Universitätsprofessor.

Forschungsaufenthalt von 1981 bis 1982 (DFG-Stipendium) an der Endocrinology and Reproduction Research Branch (Direktor: Dr. K. J. Catt), National Institutes of Health, Bethesda, USA; und 1987 Gastdozent an der Zhejiang Medical University, Hangzhou, China.

Prof. Dr. Emons ist in der Grundlagenforschung aktiv tätig und ist Leiter zahlreicher klinischer Studien. Er ist als Gutachter für nationale und internationale Forschungsfonds und Fachzeitschriften sowie als Mitherausgeber der Zeitschriften „European Journal of Endocrinology“, „Endocrine related Cancer“ und „Onkologie“ tätig.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Günter Emons, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Georg-August-Universität Göttingen D-37070 Göttingen, Postfach 3742, E-Mail: emons@med.uni-goettingen.de

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](#)