

Marit Püschel  
Dr. med

## **Mortalität und Metastasierungsinzidenz bei Brustkrebspatientinnen mit präoperativer Hormonersatztherapie: eine retrospektive Analyse an 1072 Patientinnen**

Geboren Sept.1977 in Hannover  
Reifeprüfung am 12.06.1997 in Hamburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis SS 2005  
Physikum am 22.03.2000  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 10.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med Ingo J. Diel

**Hintergrund:** Die Vor- und Nachteile einer Hormonersatztherapie (HRT) werden heiß diskutiert. In den letzten Jahren wurden viele Studien durchgeführt, in denen untersucht wurde, ob eine HRT die Entstehung von Brustkrebs fördert. Unterschiedlichste Ergebnisse lassen eine abschließende Beurteilung dieser Problematik nicht zu. Die hier vorliegende Arbeit untersucht, ob eine HRT einen positiven Effekt auf den Verlauf einer Brustkrebserkrankung hat. Ausgangspunkt für diese Annahme sind Studien zu der Wirkung von Bisphosphonaten. Durch die Therapie von Mammakarzinompatientinnen mit Bisphosphonaten wird die Entstehung von Fernmetastasen verringert und die Überlebenszeit der Patientinnen verlängert sich. Man nimmt an, dass diese Effekte auf der Wirkung der Bisphosphonate auf den Knochenstoffwechsel beruhen. Östrogene wirken im Knochen auf die gleichen Zellen, die Osteoklasten, wie die Bisphosphonate und inhibieren diese Zellen gleichfalls. Es stellt sich also die Frage, ob auch eine präoperativ verabreichte HRT zu einer Verringerung der Knochen- und Viszeralmetastasen führt und somit eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zur Folge hat.

**Methoden:** Aus dem Gesamtkollektiv von Patientinnen, die zwischen 1990 und 1999 in der UFK Heidelberg wegen eines primären Mammakarzinoms operiert worden sind, wurden Patientinnen ausgewählt, die zum Zeitpunkt der Operation zwischen 45 und 70 Jahre alt waren (n = 1178). 91% der Patientinnen (n = 1072) konnten in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen lagen Informationen über die Anwendung einer HRT und anderer persönlicher Details vor. Auch Art, Staging und Therapie des Mammakarzinoms waren bekannt. Der Verlauf der Tumorerkrankung nach der Primärtherapie wurde durch Akteneinsicht, telefonische Befragung sowie die Versendung von Fragebögen erfasst. Die statistischen Analysen erfolgten mit der Statistical Analysis Software (SAS), Version 8.02. Mittels Cox-Regression wurde ermittelt, welche Parameter eigen-ständige Prognosefaktoren sind.

**Ergebnisse:** Von 1072 Patientinnen waren zum Diagnosezeitpunkt 279 (26%) peri- oder prämenopausal, 320 (30%) waren postmenopausal HRTneg, und 473 (44%) waren postmenopausal HRTpos. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 73, 2 (53,5; 93,8) Monate. HRTpos Mammakarzinompatientinnen erlitten seltener distante Metastasen als HRTneg Patientinnen sowohl im Knochen (5,8% vs. 11,0%,  $p < 0,001$ ) als auch in den viszeralen Organen (Leberfiliae: 3,5% vs.7%, Lungenmetastasen 3,4% vs. 8,6%,  $p < 0,001$ ). HRTpos Patientinnen überlebten nach der Brustkrebsdiagnose deutlich länger als HRTneg Patientinnen: Die 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 92,8% bzw. 82,2% ( $p < 0,001$ , OR: 0,37 [0,24; 0,57]), die entsprechenden Raten für das krankheitsfreie Überleben waren 87,8% bzw. 76,2%

( $p < 0,001$ ; OR: 0,53 [0,38; 0,76]). HRT-Nutzerinnen hatten weniger Lokalrezidive, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Die Tumoren der HRTpos Gruppe waren signifikant kleiner und hatten ein signifikant besseres Grading. HRTpos Patientinnen hatten signifikant weniger Primärmetastasen, im Befall der Lymphknoten gab es keinen signifikanten Unterschied. HRTneg Patientinnen hatten signifikant häufiger Malignome eines aggressiveren Typs (duktal vs. lobulär & Rest;  $p = 0,008$ ). HRTneg Patientinnen benötigten signifikant häufiger eine präoperative Chemotherapie, HRTpos Patientinnen konnten signifikant häufiger brusterhaltend operiert werden. In den allgemeinen Parametern unterschieden sich die Gruppen lediglich im Zeitpunkt der Menopause und im Körpergewicht.

**Interpretation:** Mit der multivariaten Analyse lässt sich zeigen, dass eine HRT als unabhängiger prognostischer Faktor neben dem Grading (G3 vs Rest), der Tumorgroße (T3 & T4 vs T1 & T2) und dem Lymphknotenstatus (Npos vs Nneg) bezüglich der Dauer des krankheitsfreien Überlebens, der Gesamtüberlebenszeit und der Mortalität gewertet werden kann. Die Einnahme einer HRT hat sich in dieser Studie als lebensverlängernder Faktor bei der Diagnose Brustkrebs dargestellt. Es wird angenommen, dass dieser Effekt auf der Wirkung der HRT auf den Knochenstoffwechsel beruht.

Durch den Wegfall der körpereigenen Hormone in der Perimenopause verändert sich das Verhalten der Zellen im Knochen. Die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten, werden hoch aktiv und bauen den Knochen ab. Dieser, von Frau zu Frau unterschiedliche Vorgang, führt zu Osteoporose. Außerdem haben verschiedene Studien gezeigt, dass das aktive Knochengewebe ein hervorragender Nährboden für Tumorzellen ist, die dort auf hämatogenem Weg hingelangen. Für die Fernmetastasierung ist ein Zusammenspiel der Eigenschaften der Tumorzellen und der Eigenschaften des Zielorgans notwendig (seed and soil – Theorie). Die Voraussetzungen für ein Anheften und eine Vermehrung der Tumorzellen im Knochen sind bei hochaktivem Knochenstoffwechsel besonders gut.

Eine HRT normoreguliert den Knochenstoffwechsel und verändert damit die Eigenschaften des Knochens. Unter anderem werden weniger Wachstumsfaktoren gebildet, die ansonsten an einer Proliferation der Mikrometastasen beteiligt sind. Die Veränderung des Knochenstoffwechsels durch eine präoperative HRT entzieht den Tumorzellen quasi der Nährboden.

Zum klinischen Vorgehen kann folgende Schlussfolgerung gezogen werden: Bereits in der frühen Menopause begonnen könnte eine HRT vor klimakterischen Beschwerden, Osteoporose und einem infaust verlaufenden Mammakarzinom schützen. Dabei ist von einer allgemeinen Empfehlung für eine HRT abzusehen, da das Risiko nicht-onkologischer Komplikationen groß ist. Nach der Diagnose eines Mammakarzinoms sollten Bisphosphonate zur Metastasen- und Osteoporoseprophylaxe gegeben werden.