Norah Ana Burchardt Piccoli
Dr.med.

Hormones and cancer risk: oral contraceptive use and cancers of the endometrium and breast, and serum sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal hormone therapy users

Fach/Einrichtung: Epidemiologie/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. Rudolf Kaaks

Endogene und exogene Sexualsteroide sind mit dem Risiko für weibliche Krebserkrankungen, einschließlich des Endometriums und der Brust assoziiert. Die Nutzung oraler Kontrazeptiva und das Risiko für die genannten Krebsarten wurde ausgiebig untersucht, wobei ein geringeres Risiko für Endometriumkarzinome bei jemals Nutzung und ein höheres Brustkrebsrisiko bei aktueller Nutzung oraler Kontrazeptiva beobachtet wurde. In früheren Studien wurden jedoch überwiegend ältere Rezepturen untersucht, sodass kaum Assoziationen mit neueren Rezepturen bekannt sind. Diese Assoziationen sind in Anbetracht der hohen Anwendungshäufigkeit von oralen Kontrazeptiva von großer Bedeutung. Es wird angenommen, dass die Risikoassoziationen sich je nach Rezeptur durch Unterschiede in der Östrogenart und -dosis und den Eigenschaften der Gestagene unterscheiden können. Postmenopausale Hormontherapie-Nutzerinnen haben ein höheres Brustkrebsrisiko, ebenso wie Nichtnutzerinnen, die erhöhte Serumkonzentrationen von Östrogenen und Androgenen haben. Aufgrund unzureichender Studienlage gibt es keine Daten zu Assoziationen zwischen zirkulierenden Sexualsteroiden und dem Brustkrebsrisiko in postmenopausalen Hormontherapie-Nutzerinnen.

Die ersten zwei Ziele dieser Arbeit untersuchen die Assoziationen zwischen der Art der Dosis und der Potenz oraler Kontrazeptiva und dem Risiko für (1) Endometriumkrebs, und (2) Brustkrebs insgesamt und nach Krankheitssubtyp. Dazu wurden Daten aus der Nurses' Health Study II untersucht, welche 864 Endometrium- und 5.799 Brustkrebsfälle umfasst. Das dritte Ziel dieser Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der zirkulierenden Sexualsteroidhormonkonzentrationen bei postmenopausalen Hormontherapie-Nutzerinnen. Dieses Ziel wurde in einer Fall-Kontroll-Studie innerhalb der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Heidelberg-Kohorte untersucht, die 189 Brustkrebsfälle und 364 Kontrollen einschloss.

Frauen, die jemals Nutzerinnen oraler Kontrazeptiva waren, hatten ein niedrigeres Endometriumkarzinom-Risiko als Nichtnutzerinnen, wobei die stärksten Assoziationen bei

einer längeren Anwendungsdauer unabhängig von der Zeit seit Absetzen beobachtet wurden. Neuere Rezepturen, die Ethinylestradiol und Gestagene der zweiten Generation enthalten, waren stärker assoziiert als ältere, die Mestranol und Gestagene der ersten Generation enthalten. Frauen, die aktuell oder innerhalb der letzten fünf Jahre orale Kontrazeptiva verwendeten, hatten ein höheres invasives Brustkrebsrisiko im Vergleich zu Nichtnutzerinnen. Bei Nutzerinnen wurde fünf Jahre nach der letzten Anwendung kein Zusammenhang mehr beobachtet. Bei aktueller Nutzung waren die Gestagene der zweiten Generation mit einem höheren Risiko assoziiert, bei allen anderen Generationen jedoch nicht. In dieser ersten Studie nach Krebstyp gab es keine Heterogenität der Assoziationen nach Hormonrezeptorstatus oder molekularem Subtyp.

Höhere Serumspiegel von Östron und Östradiol waren mit einem höheren Brustkrebsrisiko assoziiert, während für Testosteron oder Progesteron keine Assoziationen beobachtet wurden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass zirkulierende Sexualsteroide auch im Zusammenhang mit der Verwendung exogener Hormone mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert sind.

Die Forschungsergebnisse der Dissertation deuten darauf hin, dass die Verwendung aktueller oraler Kontrazeptiva mit einem langfristig niedrigeren Endometriumkarzinom-Risiko assoziiert ist, mit beobachteten stärkeren Assoziationen für neuere Rezepturen und bei längerer Anwendungsdauer unabhängig von der Zeit seit dem Absetzen. Die aktuelle Verwendung oraler Kontrazeptiva, insbesondere mit Gestagenen der zweiten Generation, ist unabhängig vom Tumorsubtyp mit einem höheren Brustkrebsrisiko verbunden. Nach mehr als fünf Jahren nach Absetzen wurden keine Assoziationen mehr beobachtet. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei Nichtnutzerinnen der postmenopausalen Hormontherapie waren höhere Konzentrationen zirkulierender Östrogene mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko auch bei Nutzerinnen der Hormontherapie assoziiert.

Zusätzliche Studien, die Frauenuntergruppen identifizieren, die von der Nutzung oraler Kontrazeptiva als Primärprävention profitieren könnten, sind ebenso notwendig wie Studien, die die Mechanismen des erhöhten Brustkrebsrisikos bei Nutzung Gestagene zweiter Generation untersuchen. Zur Beurteilung von Assoziationen zwischen zirkulierenden Sexual-steroiden und dem Brustkrebsrisiko bei Hormontherapie-Nutzerinnen bedarf es größerer Kohorten-Studien.