

Elena Hartschuh

Dr. med.

Hormonersatztherapie in der Postmenopause und das Auftreten von Mammakarzinomen

Geboren am 27.07.1967 in Timisoara, Rumänien

Staats-Examen am 12.10.1992 an der Universität für Medizin und Pharmazie „Victor Babes“

Timisoara, Rumänien

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. T. Rabe

Die Brustkrebskrankung bei der Frau ist ein facettenreiches Krankheitsbild. Tumorbilologisch handelt es sich um eine Gruppe sehr heterogener Malignome. Die definitiven Erkrankungsursachen sind nicht bekannt. Erkrankungsrisiken sind u.a. familiäre Belastung, endogene und exogene hormonelle Faktoren, reproduktives Verhalten, Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten. Die Brustkrebskrankung ist die häufigste Krebserkrankung bei der Frau. Eine von neun Frauen weltweit wird während ihres Lebens an Brustkrebs erkranken. Die häufigsten Neuerkrankungen treten in der Postmenopause auf. Die Inzidenz ist regional unterschiedlich. In den Industrienationen werden 1 von 7 bis 1 von 10 Frauen während ihres Lebens an Brustkrebs erkranken. Die Inzidenz des Mammakarzinoms hat in den letzten Jahrzehnten weltweit deutlich zugenommen. In Abhängigkeit der geographischen Faktoren und des Alters wird eine jährliche Zunahme der Brustkrebsinzidenz um 1,5% beobachtet.

Im Rahmen der vorgelegten Promotionsarbeit wurde anhand der zur Verfügung stehenden medizinischen Studien der Zusammenhang zwischen Brustkrebs bei der Frau und der Einnahme von Östrogen- und Gestagenpräparaten zur Hormonersatztherapie untersucht.

Zurzeit gibt es 83 Fallkontrollstudien, 59 Kohortenstudien, 1 randomisierte plazebokontrollierte prospektiv geplante Studie (Iowa Women's Health Study), 6 Metaanalysen zum Thema Brustkrebs und HRT.

Bei den meisten Studien wird angegeben, dass es sich um Brustkrebspatientinnen handelt ohne weitere detaillierte Angabe des Tumorstadiums und der Histologie der Brustkrebskrankung.

Trotz des Vorliegens zahlreicher Kohorten- und Fallkontrollstudien ist es bisher nicht möglich gewesen, eine verbindliche Aussage über das Risiko einer längerfristigen Östrogen- bzw. Östrogen/Gestagentherapie zu treffen, da es gerade im Hinblick auf die Langzeitanwendung noch keine ausreichenden Daten gibt.

Befunde aus den USA sind nicht auf Europa übertragbar, da in den USA bevorzugt konjugierte equine Östrogene (oral appliziert) und bei Östrogen-/Gestagenkombinationen fast ausschließlich MPA eingesetzt werden. Hinzu kommt, dass unterschiedliche Anwendungswege der Östrogene in den verschiedenen Ländern eingesetzt werden (transdermal versus oral).

Die einzige randomisierte Studie, die einen Vergleich zwischen einer Östrogen-Gestagentherapie (0,625mg konjugiert equine Estrogene und 2,5mg Medroxyprogesteron-acetat) versus Placebo zulässt, ist die Womens' Health Initiative Study. Hierbei wurde für die Östrogen-Gestagen-Gruppe eine nicht signifikant erhöhte Diagnosewahrscheinlichkeit von Brustkrebs von $RR=1,35$ (0,85-2,16) im Vergleich zu Placebo festgestellt. Umgekehrt konnte bei der WHI-Monostudie ein ebenfalls nicht signifikant niedrigeres Brustkrebsrisiko bei alleiniger Östrogengabe im Vergleich zu einem Placebo nachgewiesen werden ($RR = 0,77$; 95% CI, 0,59-1,01).

Diagnosewahrscheinlichkeit bzw. zusätzliches Brustkrebsrisiko: Nur zwei Studien haben bis zum Lebensende Fall- und Kontrollkollektive beobachtet. Alle anderen Studien haben das Lebenszeitrisko in der Kontrollgruppe nicht berücksichtigt (durch Brustkrebsentstehung in der Kontrollgruppe verschiebt sich das relative Risiko). Das in den Studien beschriebene Brustkrebsrisiko dürfte einer erhöhten Diagnosewahrscheinlichkeit für Brustkrebs entsprechen ("risk of having breast cancer diagnosed").

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen der Applikation von Östrogenen bzw. Östrogenen und Gestagenen bei der Frau und dem Auftreten von Brustkrebs besteht, müssen die Kausalitätskriterien (Bradford Hill) einbezogen werden. Hierbei spielt der zeitliche Zusammenhang zwischen der Exposition einer Noxe sowie die Dosisabhängigkeit des onkogenen Potentials der Steroidhormone eine wesentliche Rolle; die anderen von Bradford vorgegebenen Kausalitätskriterien finden sich im Ergebnisteil der Arbeit.

Zeitintervall: Noxe - Brustkrebs: Anhand der vorliegenden Daten besteht zwischen dem Einwirken einer Noxe bis zum klinisch nachweisbaren Auftreten von Brustkrebs eine Latenz von 10-15 Jahren.

Es besteht außerdem eine zeitliche Korrelation zwischen HRT-Anwendung und der Diagnosewahrscheinlichkeit des Brustkrebses.

Kurzzeitsubstitution (< 5 Jahre)

Das Mammakarzinomrisiko nimmt durch die Hormonsubstitution wahrscheinlich nicht zu, sofern die Behandlungsdauer weniger als 5 Jahre beträgt (RR = 1.0 -1,07).

Langzeitsubstitution (> 5 Jahre)

Unter Langzeitsubstitution (> 5 Jahre) nimmt das Mammakarzinomrisiko möglicherweise zu (RR = 1,36; 95%CI = 1,15-1,61 für 5-9 Jahre; RR = 1,47; 95%CI = 1,22-1,76 für > 10 Jahre verglichen mit sog. "never-users", d.h. Frauen, die nie HRT erhielten); dieses Datenmaterial, das sich vorwiegend auf die Östrogene bezieht, ist nicht ausreichend für eine abschließende Beurteilung; aber 5 von 6 Metaanalysen kommen zum gleichen Ergebnis: Zunahme des Karzinomrisikos im Alter. Insgesamt wird aber von Epidemiologen ein Anstieg des relativen Risikos um den Faktor 2 bis 3 gefordert ("strength of association"), um einen kausalen Zusammenhang eindeutig nachzuweisen; der Anstieg des relativen Risikos in den oben beschriebenen Metaanalysen liegt zwischen RR 1,36 - 1,47 und somit deutlich niedriger. Insofern ist der kausale Zusammenhang fraglich.

Das Mammakarzinomrisiko ist unter einer langfristigen Hormonsubstitution vor allem bei einer belasteten Familienanamnese erhöht, während Parität und benigne Brusterkrankungen in der Vorgeschichte nur eine geringe Rolle spielen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass In-situ-Karzinome der Brust unter einer Hormontherapie (ERT oder HRT) zum Wachstum stimuliert und somit klinisch nachweisbar sein werden.

Brustkrebsdiagnose nach Absetzen von HRT: Die WHI-Studien und andere Studien in den USA haben gezeigt, dass nach dem Absetzen der Hormonersatztherapie in der Folgezeit die Inzidenz von Brustkrebs deutlich abgenommen hat. Das spricht für einen kausalen Zusammenhang zwischen der HRT-Einnahme und der Diagnosewahrscheinlichkeit des Mammakarzinoms.

Dosisabhängigkeit HRT - Brustkrebs: Aus den meisten Studien geht hervor, dass das Brustkrebsrisiko unabhängig von der Östrogen- bzw. Gestagendosis zu sein scheint.

Prognose der Brusttumoren unter HRT: Durch weitere Studien müsste geklärt werden, ob Mammakarzinome unter einer Östrogen-Gestagentherapie bzw. unter einer reinen Östrogen-therapie, z.B. durch häufige Arztbesuche, eventuell früher erkannt werden und möglicherweise allein dadurch eine günstigere Prognose haben könnten.

Letztlich müssen die zur ERT bzw. HRT in der Postmenopause eingesetzten Östrogene und Gestagene als Promotor nicht aber als Induktor eines Mammakarzinoms angesehen werden. Der Promotoreffekt der Östrogene betrifft wahrscheinlich vor allem diejenigen Frauen, die eine genetische Disposition aufweisen. Diese Hochrisikogruppe, die anhand der Familienanamnese sowie mit Hilfe geeigneter genetischer Untersuchungen erkannt werden kann, sollte vorerst nicht oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse (d.h. Osteoporosegefahr, kardiovaskuläres Risiko) substituiert werden.