



Zürich, den 20. Juli 1998

**Hormonsubstitution und Brustkrebs
Schutz oder Risiko?**

Es ist noch nicht allzu lange her, seit Gambrell (1) in den USA einen protektiven Effekt der Hormonsubstitution bei Frauen in der Postmenopause hinsichtlich Brustkrebs postuliert hat. Das aufgrund einer grösseren prospektiven Studie errechnete relative Risiko betrug unter Östrogenen 0.41, unter Östrogenen und Gestagenen sogar nur 0.20. Eine über 22 Jahre laufende, allerdings kleine Doppelblindstudie von Nachtigall (2) konnte dieses Ergebnis vollumfänglich bestätigen. Unter Behandlung trat bei den insgesamt 168 Frauen kein einziges Mammakarzinom auf, unter Plazebo betrug die Inzidenz immerhin 11.5%. Rund 60 weitere Fallkontroll- und Kohortenstudien führten zu kontroversen, insgesamt wenig schlüssigen Ergebnissen. Aus den deshalb veranlassten, die wichtigsten Untersuchungen umfassenden Metaanalysen von Dupont (28 Studien) (3), Steinberg (16 Studien) (4) und Sillero-Arenas (37 Studien) (5) resultierten globale relative Risiken von 1.0 - 1.07, die ebenfalls nicht zu Bedenken Anlass gaben.

Angesichts der unbestrittenen Wirkung von Östrogenen auf Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und Proliferation des Brustdrüsengewebes nicht ganz überraschend ergaben drei voneinander unabhängige epidemiologische Untersuchungen etwas andere Gesichtspunkte. Die erste, 1989 von Bergkvist (6) veröffentlichte prospektive Studie an 23'244 skandinavischen Frauen, von welchen 253 an Brustkrebs erkrankten, zeigte unter Hormonsubstitution ein gesamthaft kaum erhöhtes relatives Risiko, nach mehr als 9 Jahren Behandlung jedoch einen Anstieg von 1.0 auf 1.7. Anders als in früheren Veröffentlichungen der gleichen Gruppe fand sich auch in der neuesten Auswertung der Nurses Health Study durch Colditz und Mitarbeiter (7), die seit 1976 121'700 Krankenschwestern verfolgt und über 1935 dokumentierte Fälle von Mammakarzinom verfügt, unter Östrogenen ein Anstieg des globalen Morbiditätsrisikos auf 1.28 bis 1.32, unter Gestagenen sogar auf 2.24, wobei hier nur ein kleines Kollektiv untersucht wurde. Als wesentlich konklusiver gilt mancherorts die im letzten Herbst veröffentlichte, methodologisch allerdings nicht ganz unproblematische Reanalyse von 51 früheren Studien, die insgesamt 52'705 substituierten Frauen mit und 108'411 ohne Brustkrebs umfasst, von welchen 42% postmenopausal waren. Aufgrund der verfügbaren Daten ergab sich ein Risikoanstieg um 2.3% pro Jahr auf 1.35 nach durchschnittlich 11 Jahren Behandlung (8). Rein rechnerisch käme dies einer Zunahme um einen Fall pro 1000 Frauen nach 4 Jahren, bzw. einen Fall pro 100 Frauen nach 13 Jahren Hormonersatz gleich. Aufgrund dieser Zahlen erfolgten in den Medien, aber auch in Fachzeitschriften voreilig Warnhinweise, die zu grosser Verunsicherung von Ärzten und Patientinnen führten.

Was ist davon zu halten? Zunächst muss festgestellt werden, dass alle diese Untersuchungen widersprüchlich und mit zahlreichen Bias behaftet sind. Inadäquate Vergleichskollektive, unterschiedliche Präparate, Behandlungsweisen und Dosierungen, unzureichend berücksichtigte exogene und endogene Einflüsse, wenig verlässliche Art der Datenerhebung, fehlende Kontrollmöglichkeiten und weit auseinanderliegende Vertrauensgrenzen relativieren die Ergebnisse.

Nicht umsonst fordern viele Epidemiologen bei solchen Untersuchungen einen Risikoanstieg um wenigstens 100% , bevor verbindliche Aussagen gemacht werden. Dies ist umso wichtiger, als weitere neue Studien zu ganz andern Resultaten gelangten. Besondere Erwähnung verdient die weltweit grösste, hier kaum bekannt gewordene prospektive Studie der American Cancer Society, die 422'373 postmenopausale Frauen mit und ohne Hormonsubstitution umfasst und unter früherer oder laufender Östrogen- und Progesterontherapie eine gegenüber unbehandelten Frauen um durchschnittlich 16% niedrigere Brustkrebsmortalität ergab (9). Das relative Risiko nach 11 und mehr Jahren Substitution betrug 0.78 resp. 0.95. Ähnlich lauten kürzlich publizierte Schlussfolgerungen der bereits erwähnten Nurses Health Study, aus der ein relatives Mortalitätsrisiko für Mammakarzinom von 0.76 resultierte (10). Auch in der neuesten schwedischen Studie konnte zumindest unter alleiniger Östrogenmedikation selbst nach über 10 Jahren kein Anstieg der Morbidität oder Mortalität an Brustkrebs gefunden werden (11).

Zusammenfassend bleibt somit nicht viel Substanzielles, was zum jetzigen Zeitpunkt eine Änderung der Beratungs- und Verschreibungspraxis rechtfertigen würde. Verlässlichere Antworten sind wohl nicht vor dem Jahre 2007 zu erwarten, wenn die Ergebnisse der bisher umfassendsten Studie der Women's Health Initiative mit insgesamt 975'000 Frauen, die über neun Jahre verfolgt werden, verfügbar sind. Sicher ist, dass der Nutzen einer sachgerechten Hormonersatztherapie hinsichtlich Lebensqualität, kardiovaskulärer Erkrankungen, Osteoporose und Demenz allfällige geringfügige Risiken weit überwiegt.

Referenzen

1. Gambrell RD, Maier RC, Sanders BT. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 435-43.
2. Nachtigall MJ, Smilen SW, Nachtigall RD, Nachtigall PH, Nachtigall LE. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 827-830.
3. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.
4. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
5. Sillero-Arenas M., Deigado Rodriguez M., Ridigues-Cantems R., Bueno-Cavanillas Galvez-Vargas R.: Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 72: 286-294.
6. Bergkvist L., Adami H.O., Persson L., Hoover R., Schairer C.: The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.
7. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC et al. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; 264: 2648-53.
8. Beral V., Bull D., Doherty R., Key T., Peto R., Reeves G.: 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. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
9. Willis D.B., Calle E.E., Mirale-McMahill H.L., Heath C.W. Jr.: Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States: *Cancer Causes and Control* 1996; 7: 449-57.
10. Grodstein F., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Manson J.E., Joffe M., Rosner B., Fuchs Ch., Hankinson S.E., Hunter D.J., Hennekens Ch., Speizer F.E.: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
11. Persson J Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy. Long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67: 327-32.

P.J.Keller, Zürich
J. Benz, Winterthur
M. Birkhäuser, Bern
P. De Grandi, Lausanne
U.Haller, Zürich
M. Litschgi, Schaffhausen