

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

9. Jahrgang 2002
Nummer 2/2002

H. Kuhl

Sind Estrogene Karzinogene?

J Menopause 2002; 9 (2): 19–27

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

SIND ESTROGENE KARZINOGENE?

SIND
ESTROGENE
KARZINOGENE?

Are estrogens carcinogens?

Summary

Although in most gene mutation assays estrogens were not genotoxic, chromosomal abnormalities induced *in vitro* by estrogens and the induction of various tumors in rodents and other species with high doses of estrogens over a short period of time were interpreted by the IARC as evidence for a carcinogenic action of estrogens. The large species-specific differences in the endocrine regulatory mechanisms cast some doubt on the clinical relevance of the results of animal experiments. This is exemplified by the prevention of estrogen-induced tumors in rodents by antiestrogens or by the suppression of prolactin. Moreover, any clinical relevance of mutagenic or carcinogenic actions of estrogens appears questionable in view of the high dietary impact of natural

mutagens and carcinogens on the human organism. There is clear evidence that the increase in the relative risk of cancer in the human is restricted to organs which respond to sex steroids with receptor-mediated proliferation, namely breast epithelium and endometrium. Life-time exposure to estrogens increases risk of breast cancer and long-term unopposed influence of estrogen that of endometrial cancer. Despite a latency time of 15–20 years, the elevated breast cancer risk declines after discontinuation of estrogens. In contrast to the breast and endometrium, no increase in cancer incidence is observed in other organs with a high estrogen burden during oral estrogen treatment, e.g. liver, kidney, bladder or colon. Both sequential and continuous progestogens reduce estrogen-induced rise in the risk of endome-

trial cancer due to the inhibition of proliferation. In the breast, there is no protection by progestogens because they do not reduce but enhance the proliferative action of estrogens. The additional cases diagnosed during estrogen treatment are, however, less aggressive and less frequently metastasized. The estrogen-dependent increase in breast and endometrial cancer risk is probably due to the organ-specific proliferation of those tumor cells which are still estrogen-responsive. Therefore, the promotion of expansion of more differentiated tumor cells by sex hormones is associated with an earlier diagnosis and a better prognosis.

Key words: estrogens, progestogens, mutagens, carcinogens, cancer incidence

ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl Estrogene in den meisten Standardmutationstests keine genotoxischen Wirkungen zeigten, wurden *in vitro* ausgelöste Chromosomenaberrationen und die Induktion verschiedener Tumoren in Nagern und anderen Spezies mit hohen Estrogendosen von der IARC als Beweis für einen karzinogenen Effekt der Estrogene interpretiert. Die großen speziesspezifischen Unterschiede bei den endokrinen Regulationsmechanismen lassen eine klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Tierversuche als fraglich erscheinen. Beispielsweise lassen sich in Nagern estrogeninduzierte Tumoren durch Antiestrogene oder die Suppression der Prolaktinsekretion verhindern. Darüber hinaus ist eine klinische Relevanz mutagener oder karzinogener

Wirkungen der Estrogene angesichts der hohen Belastung des Menschen mit natürlichen Mutagenen und Karzinogenen in der Nahrung zweifelhaft. Es gibt eindeutige Hinweise, daß die Zunahme des relativen Risikos von Karzinomen beim Menschen auf Organe beschränkt ist, die auf Sexualsteroiden mit einer rezeptorvermittelten Proliferation reagieren, insbesondere das Brustdrüsenepithel und das Endometrium. Estrogene erhöhen in Abhängigkeit von der Expositionsdauer das Risiko des Mammakarzinoms und ein langfristiger, ungehinderter Estrogeneinfluß das des Endometriumkarzinoms. Trotz der Latenzzeit von 15–20 Jahren geht das erhöhte Brustkrebsrisiko nach Absetzen der Estrogene wieder zurück. Im Gegensatz zur Brust und zum Endometrium wird bei Tumoren anderer Organe, wie z. B. der Leber, Niere, Blase oder des Kolons, keine Zunahme der Krebsinzidenz beob-

achtet, obwohl sie bei einer oralen Estrogenbehandlung einer hohen Hormonbelastung ausgesetzt sind. Sowohl eine sequentielle als auch eine kontinuierliche Zugabe von Gestagenen reduziert den estrogeninduzierten Anstieg des Endometriumkarzinomrisikos über eine Hemmung der Proliferation. In der Brust gibt es dagegen keinen protektiven Effekt der Gestagene, da sie die estrogenabhängige Proliferation des Epithels nicht inhibieren, sondern verstärken. Die unter einer Estrogenbehandlung zusätzlich diagnostizierten Fälle sind jedoch weniger aggressiv und seltener metastasiert. Die estrogeninduzierte Zunahme des Mamma- und Endometriumkarzinoms ist wahrscheinlich auf die organspezifische Proliferation jener Tumorzellen zurückzuführen, die noch estrogenabhängig sind. Deshalb ist die Förderung der Expansion besser differenzierter Tumorzellen durch Sexualhor-

mone mit einer früheren Diagnose und besserer Prognose verbunden.

EINLEITUNG

Die latent vorhandene Krebsangst, die mit dem steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung an Bedeutung gewinnt, führt zu verstärkten Bemühungen um die richtigen Strategien zur Krebsprävention. Bei der Ursachenforschung konzentriert man sich bevorzugt auf zwei Substanzgruppen, nämlich auf Schadstoffe, die aus der chemischen Industrie stammen, und auf die Sexualsteroidoide. Dies führt zwangsläufig zu einer einseitigen Berichterstattung in den Medien und zu übertriebenen Ängsten in der Bevölkerung.

Dabei wird gerne übersehen, daß der Mensch während seiner langen Entwicklungsgeschichte bis zum heutigen Tag permanent dem Einfluß zahlloser Karzinogene ausgesetzt war und ist, die von Pflanzen und anderen Lebewesen produziert werden oder – wie die UV-Strahlen – Bestandteil der natürlichen Umwelt sind. Die Tatsache, daß mutagen wirksame Faktoren nicht nur als Kanzerogene in Erscheinung treten, sondern auch eine entscheidende Rolle bei der Evolution gespielt haben, läßt den Schluß zu, daß die menschliche Spezies zahlreiche Verteidigungsstrategien entwickelt hat, die auch bei zunehmender Belastung eine immer höhere Lebenserwartung ermöglichen.

Vor einiger Zeit ging die Meldung durch die Presse, daß Estrogene in einer Liste der International Agency for Research on Cancer (IARC) als potentielle Karzinogene geführt werden [1]. Diese Liste hat lediglich informativen Charakter und läßt die Frage offen, ob die enthaltenen Substanzen tatsächlich das Krebsrisiko beim Menschen erhöhen. Da nur solche Substanzen betroffen sind, mit

denen entsprechende pharmakologische/toxikologische Untersuchungen durchgeführt wurden, bleiben zahllose Mutagene/Karzinogene, denen wir permanent ausgesetzt sind, anonym.

Auch wenn die bisher vorliegenden Resultate von Mutagenitätstests sehr widersprüchlich sind und auch die Schlüsse, die aus verschiedenen Untersuchungen mit Nagern gezogen wurden, fragwürdig sind, besteht kein Zweifel an einer Beteiligung der Estrogene an der Entstehung bestimmter Karzinome. Epidemiologische Erkenntnisse deuten darauf hin, daß die Exposition der Frau gegenüber Estrogenen das Risiko des Mamma- und Endometriumkarzinoms zeitabhängig erhöht. Dabei stellt sich die Frage, ob man Estrogene tatsächlich als klinisch relevante Mutagene bzw. Karzinogene bezeichnen kann, oder ob sie lediglich die Proliferation bestehender maligner Zellen fördern.

EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

Mammakarzinom

Schon lange wird vermutet, daß Estrogene in Abhängigkeit von der Dauer und weniger von der Intensität bzw. Dosis der Exposition die Inzidenz des Mammakarzinoms erhöhen. So gelten eine frühe Menarche und eine späte Menopause, die beide mit einer verlängerten Lebensspanne des Estrogeneinflusses verbunden sind, als Risikofaktoren für das Mammakarzinom. Zwei große Reanalysen, die mit den Originalunterlagen von über 50.000 Frauen mit Brustkrebs und über 100.000 Kontrollen durchgeführt wurden und die meisten der bisher veröffentlichten relevanten Studien zu diesem Thema einschlossen, kamen zu dem Ergebnis, daß sowohl die Behandlung junger Frauen mit Ovulationshemmern als auch die Hormonsubstitution von peri- und postmenopausalen Frauen

das relative Risiko des Mammakarzinoms geringfügig erhöhen [2, 3]. Da das in den oralen Kontrazeptiva enthaltene Ethinylestradiol eher eine geringere denn eine stärkere proliferative Wirksamkeit als das natürliche Estradiol aufweist (ausgenommen in einem unter Gestageneinfluß stehenden Endometrium), läßt sich die geringfügige Zunahme der Mammakarzinome um drei Fälle pro 10.000 Frauen – über einen Zeitraum von 20 Jahren gesehen – eigentlich nur mit dem Einfluß der Gestagenkomponente oder der Auswirkung eines verstärkten Screenings erklären. Nach Absetzen der Ovulationshemmer normalisiert sich das leicht erhöhte Risiko innerhalb von 10 Jahren. Dieser im Vergleich zu den Erfahrungen mit der Hormonsubstitution verzögerte Rückgang beruht wohl darauf, daß nach dem Wegfall der synthetischen Sexualsteroidoide das endogene Estradiol und Progesteron wieder wirksam werden. Bemerkenswert ist, daß die zusätzlichen Mammakarzinome weniger aggressiv sind und eine bessere Prognose haben. Bei postmenopausalen Frauen steigt die Zahl der Brustkrebsdiagnosen durch eine 5jährige Hormonsubstitution innerhalb von 20 Jahren von 63 auf 65 und durch eine 10jährige Hormontherapie auf 69 an. Nach Absetzen normalisiert sich das leicht erhöhte Risiko innerhalb von 5 Jahren. Auch bei der Hormonsubstitution sind die zusätzlichen Fälle weniger aggressiv und haben eine bessere Prognose [3, 4]. Dementsprechend steigt die Mortalität wegen Mammakarzinom unter einer Hormonsubstitution nicht an, sondern sinkt sogar signifikant um 16 % [5].

Eine Schwangerschaft, die vor oder nach der Diagnose eines Mammakarzinoms ausgetragen wurde, hat trotz der enorm hohen Serumkonzentrationen des Estradiols (bis zu 20 ng/ml) und Progesterons (bis zu 200 ng/ml) im letzten Trimester keinen ungünstigen Einfluß auf die Prognose [6]. Auch die bisher vorliegenden Ergebnisse von unkontrollier-

ten Untersuchungen lassen keinen nachteiligen Effekt einer Hormonsubstitution bei Patientinnen mit behandeltem Brustkrebs erkennen.

Wenn Estrogene tatsächlich einen mutagenen/karzinogenen Effekt hätten, müßte dieser dosisabhängig sein und sich bei einer hoch dosierten Behandlung in einer Zunahme des Risikos bzw. der Rezidivrate bemerkbar machen. Bisher gibt es keine Hinweise auf einen Zusammenhang des relativen Mammakarzinomrisikos mit der Estrogendosis bei der Hormonsubstitution [3]. In einer langfristig angelegten, randomisierten Interventionsstudie wurde gefunden, daß die Behandlung von Patientinnen mit progressivem metastasiertem Brustkrebs dreimal täglich mit 5 mg Diethylstilbestrol (einem heute als obsolet geltenden synthetischen Estrogen) zu einer signifikant besseren Überlebensrate (35 % nach 5 Jahren) führte als die Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tamoxifen (16 % nach 5 Jahren) [7].

Hinsichtlich des Einflusses der Gestagene auf das estrogenabhängige Risiko des Mammakarzinoms ist die Datenlage nicht ausreichend, um eine definitive Aussage zu treffen. Die früher vorherrschende Annahme, daß Gestagene einen protektiven Effekt hätten, mußte revidiert werden, und es gibt Hinweise darauf, daß sie den Estrogeneffekt sogar verstärken [8, 9]. Damit unterscheidet sich die Wirkung der Gestagene auf das Brustdrüsengewebe völlig von der auf das Endometrium und geht konform mit ihrem Einfluß auf die Mitoserate in den beiden Geweben. Während Gestagene im Endometrium differenzierend wirken und den proliferativen Effekt der Estrogene blockieren, verstärken sie die estrogeninduzierte Proliferation des Brustdrüsenepithels. Dies läßt sich in der Lutealphase des ovulatorischen Zyklus, aber auch bei postmenopausalen Frauen unter einer kontinuierlich-kombinierten Substitution mit Estrogenen und Gestagenen beobachten [10, 11].

Endometriumkarzinom

Es ist schon sehr lange bekannt, daß in Abwesenheit eines Gestagens ein längerfristiger Estrogeneinfluß das Risiko einer Endometriumhyperplasie mit und ohne Atypien sowie eines Endometriumkarzinoms in Abhängigkeit von der Konzentration und Dauer erhöht [12]. Dagegen reduziert ein zyklisch gegebener Gestagenzusatz, sofern er in ausreichender Dosis und über einen ausreichenden Zeitraum (mindestens 10–14 Tage pro Monat) verabreicht wird, das durch die Estrogenbehandlung erhöhte Risiko, während eine kontinuierlich-kombinierte Estrogen/Gestagen-Therapie das Endometriumkarzinomrisiko sogar deutlich reduziert [13–16]. In ähnlicher Weise protektiv wirkt die Anwendung von Ovulationshemmern vom Kombinations-typ, bei denen das Gestagen an 21 Tagen pro Monat die estrogenabhängige Proliferation hemmt und eine vorzeitige sekretorische Transformation bewirkt [17]. Der dem Antiestrogeneffekt der Gestagene zugrundeliegende Mechanismus ist geklärt; Gestagene supprimieren im Endometrium die Estrogenrezeptoren, stimulieren Enzyme, die lokal in den Endometriumzellen Estradiol inaktivieren (17 β -Hydroxysteroid-dehydrogenase, Estrogensulfotransferase) und bewirken die Ausdifferenzierung der proliferierten oder proliferierenden Funktionalis. Bei der zyklischen (sequentiellen) Behandlung mit Hormonsubstitutionspräparaten oder Ovulationshemmern kommt es im hormon- bzw. gestagenfreien Intervall zur Entzugsblutung, wobei das Endometrium vollständig abgestoßen wird. Dies

ist jedoch nicht entscheidend für den protektiven Effekt, denn eine kontinuierlich-kombinierte Hormonsubstitution mit Estrogenen und Gestagenen sowie die ununterbrochene Einnahme eines Ovulationshemmers (ohne hormonfreies Intervall) führt zu einer Atrophie des Endometriums und zur Amenorrhoe und reduziert das Endometriumkarzinomrisiko weitaus stärker als eine zyklische Behandlung.

Andere Karzinome

Bei den anderen gynäkologischen Karzinomen, dem Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinom, scheinen Estrogene das Risiko nicht zu erhöhen, während die für das Ovarialkarzinom vorliegenden epidemiologischen Daten sehr widersprüchlich sind [18]. Allerdings besteht kein Zweifel, daß Ovulationshemmer die Inzidenz des Ovarialkarzinoms deutlich reduzieren, wobei der protektive

Tabelle 1: Relatives Risiko einer Karzinomerkran-
kung unter der Hormonsubstitution. Ergebnisse
einer schwedischen Kohortenstudie von Persson
et al. mit 22.600 Frauen, die mit Hormonen
substituiert und über einen Zeitraum von 13
Jahren beobachtet wurden. Das Risiko des En-
dometriumkarzinoms war nur bei Patientinnen
erhöht, die mit Estrogenen (ohne Gestagen)
behandelt wurden [21].

Karzinom	Fallzahl	Relatives Risiko
Mammakarzinom	634	1,0
Endometriumkarzinom	261	1,8
Ovarialkarzinom	131	0,9
Zervixkarzinom	38	0,8
Vulva-/Vaginalkarzinom	22	1,2
Leber-/Gallenstraktkarzinom	78	0,6
Pankreaskarzinom	78	1,1
Kolonkarzinom	153	0,9
Rektumkarzinom	80	0,9
Lungenkrebs	112	1,0
Nierenkrebs	76	1,1
Blasenkrebs	58	0,9
Hirntumor	60	0,8
Schilddrüsenkarzinom	25	0,9
Melanom	60	0,9

SIND ESTROGENE KARZINOGENE?

Effekt umso stärker ist, je höher die Wirkungsstärke der Estrogen- und Gestagenkomponente ist [19, 20]. Bei allen anderen Karzinomen, z. B. Leber-, Nieren-, Blasen-, Magen- oder Kolonkarzinom, ist selbst unter einer langfristigen Estrogenbehandlung keine Erhöhung der Inzidenz zu beobachten (Tabelle 1) [21, 22]. Beim Kolonkarzinom deuten die vorliegenden Ergebnisse sogar auf einen protektiven Effekt der Hormonsubstitution hin [23, 24]. Es gibt zwar Hinweise auf eine Zunahme der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms durch die langfristige Einnahme von oralen Kontrazeptiva, nicht aber durch die Hormonsubstitution [21, 22, 25]. Dies deutet darauf hin, daß nicht der hormonale Einfluß der Sexualsteroiden eine kausale Rolle bei der Entwicklung des Leberzellkarzinoms spielt, sondern andere Faktoren, wie z. B. die Interaktionen der durch Cytochrom P450-Enzyme aktivierten Ethinylgruppe, die mit vielen biologischen Strukturen reagieren kann [26]. Leberzellkarzinome wurden auch unter einer hohen Belastung mit 17 α -alkylierten Androgenen und Anabolika beobachtet.

MUTAGENE UND KARZINOGENE WIRKUNGEN DER ESTROGENE

Mutagenitätstests

Die Wahrscheinlichkeit der malignen Transformation einer Zelle korreliert normalerweise mit dem genotoxischen Potential des einwirkenden Karzinogens [27]. Aus diesem Grund stellen Mutagenitätstests ein wichtiges Instrument zur Erkennung der karzinogenen Wirksamkeit einer Substanz dar. Dabei inkubiert man potentielle Karzinogene in hohen Konzentrationen über einen kurzen Zeitraum mit Bakterien, normalen Säugetierzellen oder neoplastischen Zelllinien in Gegenwart von Leber-

Tabelle 2: Auswahl veröffentlichter Ergebnisse von Genmutationstests mit Estrogenen [28] (S = *Salmonella typhimurium*; SHE = Embryozellen des Syrischen Hamsters; V79 = Lungen-Zelllinie des Chinesischen Hamsters)

Zell-system	Ergebnis	Testsubstanz	Referenz
S	Negativ	Estradiol	Seibert & Günzel [29]
S	Negativ	Cyclodiol, Cyclotriol	Lang & Reimann [30]
S	Negativ	Ethinylestradiol, Cyclodiol	Hundal et al. [31]
S	Negativ	Estradiol	Dhillon & Dhillon [32]
S	Negativ	Mestranol	Dhillon et al. [33]
S	Negativ	Ethinylestradiol	Itoh et al. [34]
SHE	Negativ	Estradiol	Tsutsui et al. [35]
V79	Negativ	Cyclodiol, Cyclotriol	Lang & Reimann [30]
V79	Positiv	Coumestrol, Genistein	Kulling & Metzler [36]
V79	Negativ	Daidzein	Kulling & Metzler [36]
V79	Negativ	Estradiol, Ethinylestradiol, Estron, Diethylstilbestrol	Drevon et al. [37]

homogenat, Lebermikrosomen oder Hepatozyten, da viele Karzinogene erst durch eine enzymatische Metabolisierung zu einem Mutagen werden. Solche Mutagene sind in der Lage, mit Makromolekülen zu reagieren und z. B. mit der DNS kovalente Bindungen einzugehen.

Die Ergebnisse nahezu aller Standardtests, die mit dem Endpunkt Genmutationen durchgeführt wurden, zeigten keinen mutagenen Effekt der Estrogene. Bei diesen *In-vitro*-Tests wurden z. B. *Salmonella typhimurium*, Embryozellen des Syrischen Hamsters oder eine Zelllinie der Lunge des Chinesischen Hamsters mit verschiedenen Estrogenen mit und ohne den Zusatz von Leberenzymen inkubiert (Tabelle 2) [28–37].

Demgegenüber wurden in Mutagenitätstests mit dem Endpunkt Chromosomenmutationen sehr häufig numerische Chromosomenaberrationen (Aneuploidie) mit natürlichen und synthetischen Estrogenen beobachtet, die durch Reaktionen von Estrogenmetaboliten oder freien Radikalen mit der DNS, Mikrotubuli oder regulativen Proteinen verursacht wurden.

Andererseits waren hinsichtlich der strukturellen Chromosomenaberrationen (z. B. Deletionen, Inversionen oder Translokationen) die Ergebnisse sehr widersprüchlich.

Bei estrogeninduzierten Nierentumoren des Hamsters fand man Amplifikationen des c-myc-Gens sowie Ver-

änderungen der Tandemwiederholungssequenzen der DNS (Mikrosatelliteninstabilität). Chromosomenaberrationen lassen sich zwar auf kovalente Läsionen der DNS bzw. Chromosomen zurückführen, doch können sie allein keinen Tumor induzieren. Möglicherweise können sie durch die Beeinträchtigung der Integrität des genetischen Materials die Entwicklung eines Tumors erleichtern.

Unter besonderen *In-vitro*-Bedingungen können bestimmte Estrogenmetaboliten, insbesondere die Katechol-estrogene, unter Beteiligung von freien Radikalen die DNS schädigen. Die Bildung der 2- und 4-Hydroxy-estrogene erfolgt in der Leber durch Cytochrom P450-3A-Enzyme, während extrahepatisch das 4-Hydroxy-estradiol durch Cytochrom P450-1B1 sowie 2- und 4-Hydroxyestradiol durch Cytochrom P450-1A-Enzyme gebildet werden. Darüber hinaus können Katechol-estrogene durch direkte Reaktion des Estrogenmoleküls mit freien Sauerstoffradikalen (z. B. Hydroxylradikal) entstehen. Das 2- und vor allem das 4-Hydroxy-estradiol bzw. -estron oder entsprechende Hydroxyderivate anderer Estrogene können im Sinne eines Redoxsystems in eine Semichinon- und Chinonstruktur übergehen, wobei freie Radikale generiert werden, welche die DNS schädigen können [38]. In ähnlicher Weise können Estrogene die Lipidperoxidation induzieren, bei der weitere freie Radikale oder reaktive Verbindungen entstehen, welche ebenfalls die

DNS, z. B. durch Adduktbildung, schädigen. Die Semichinon- und Chinonstrukturen der Katecholestrogene können auch direkt mit der DNS reagieren und kovalente Addukte bilden, von denen die Addukte der 4-Hydroxyestrogene als karzinogen betrachtet werden [38].

Allerdings sind diese Effekte in besonderem Maße von den Inkubationsbedingungen abhängig, so daß eine klinische Relevanz sehr fraglich ist. Mutagene Effekte wurden *in vitro* nur bei sehr niedrigen Konzentrationen (Estradiol 30 pg/ml) und in Gegenwart von Metallionen beobachtet, während alle Estrogene einschließlich der Katecholestrogene in hohen Konzentrationen sogar als Radikalfänger antioxidativ wirksam sind.

Ein anderer Mechanismus wurde für das 16 α -Hydroxyestron postuliert, welches u. a. am Estrogenrezeptor kovalent bindet und dadurch eine permanente unkontrollierte Proliferation auslösen kann [39]. Diese Untersuchungen werden wegen der fehlenden Validierung der Hydroxylierungsreaktionen in Frage gestellt.

Tierexperimentelle Toxizitätsstudien

Toxizitätsstudien benutzen Modelle, deren Aussagekraft von der qualitativen Ähnlichkeit zwischen dem betreffenden Tier und dem Menschen abhängt. Deshalb sollen die Applikationsweise, die Pharmakokinetik und -dynamik sowie die Zielorgane vergleichbar sein. Die weitgehend speziesspezifischen Effekte der Sexualsteroiden auf das endokrine System erlauben es nicht, die Induktion hormonabhängiger Tumoren in Nagern oder Hunden auf den Menschen zu extrapolieren.

So konnte man mit extrem hohen Estradioldosen bei Mäusen Tumoren der Brustdrüsen, Hypophyse, Zervix, Vagina, des Uterus und Knochens, bei Ratten Brust- und Hypophysentumoren sowie bei Hamstern maligne Nierentumoren induzieren. Es

gibt keine Tiermodelle, bei denen mit niedrigen Dosierungen die Karzinomentwicklung untersucht werden kann [40–48]. Die Beobachtung, daß man durch gleichzeitige Behandlung der Hamster mit Vitamin C die Inzidenz estrogeninduzierter Nierentumoren reduzieren kann, deutet auf eine kausale Rolle der Katecholestrogene und Chinone bzw. der freien Radikale hin [49].

Es gibt grundsätzliche Unterschiede hinsichtlich der endokrinen Steuerungsmechanismen der verschiedenen Zielorgane zwischen Nagern, Hunden und Menschen. Bei diesen Spezies werden der Estruszyklus und die Schwangerschaft mit weitaus niedrigeren Estradiolspiegeln reguliert als bei der Frau, so daß diese Tiere viel empfindlicher auf die Gabe hoher Dosen von natürlichen oder synthetischen Estrogenen (200–400mal so hoch wie bei der Frau) reagieren. Darüber hinaus werden bei ihnen durch eine solche Estrogenbehandlung die Proliferation der Prolaktinzellen und die Sekretion des Prolaktins dermaßen stimuliert, daß Hypophysenadenome induziert werden. Gleichzeitig verstärkt das erhöhte Prolaktin den wachstumsfördernden Effekt der Estrogene und Gestagene auf die Brustdrüse enorm, so daß es zur Bildung von Brustdrüsentumoren kommt. Prolaktin kann ohne die Gegenwart von Estrogenen bei Nagern Mammatumoren induzieren, während Estrogene bei Abwesenheit von Prolaktin keinen Effekt haben. Bestätigt wird dies durch Untersuchungen mit Nagetieren, bei denen durch eine Hemmung der Prolaktinsekretion mit Bromocriptin die estrogeninduzierte Bildung von Hypophysen- und Brustdrüsentumoren verhindert wurde [50, 51].

Bei Nagetieren ist die Induktion von Brusttumoren durch Sexualsteroiden entscheidend vom endokrinen Status (Kastration, Geschlecht) oder anderen Bedingungen (Stamm, Virusbefall) abhängig. So fördern Estrogene die Entstehung von Mammatumoren

nur bei männlichen virusinfizierten Ratten, und die Tumorinduktionsrate durch Estrogene hängt vom jeweiligen Inzuchtstamm ab (zwischen 0 % und 96 %). Deshalb kann das Auftreten von Tumoren in hormonabhängigen Geweben von Nagern oder Hunden nicht auf den Menschen extrapoliert werden.

Die Beobachtung, daß die estrogeninduzierte Bildung maligner Nierentumoren in Hamstern durch die gleichzeitige Behandlung mit den Antiestrogenen Tamoxifen oder Clomiphen verhindert werden kann, beweist, daß die Tumorentwicklung von der Interaktion des Estrogens mit dem Estrogenrezeptor abhängig ist [52], denn die Hormonantagonisten können von Estrogenen ausgelöste DNS-Schädigungen nicht verhindern.

GENOTOXISCHE WIRKUNGEN ANDERER STEROIDHORMONE

Gestagene

Zwar gibt es Berichte über genotoxische Effekte verschiedener Gestagene, doch ließen die üblichen Standardmutagenitätstests kein mutagenes Potential erkennen. Allerdings kann hierbei die fehlende enzymatische Transformation zu bestimmten, mutagen wirksamen, Metaboliten eine Rolle spielen. Ähnlich wie bei den Estrogenen konnte man bei Nagern und Hunden in verschiedenen Zielorganen Tumoren induzieren, doch lassen sich aus diesen Ergebnissen keine Konsequenzen für den Menschen ableiten. Beim Hund stimulieren nämlich – im Gegensatz zur Frau – Progesteron und synthetische Gestagene die Freisetzung des Wachstumshormons, welches eine entscheidende Rolle beim Wachstum der Brustdrüsen spielt. Bei Nagern ist es das Prolaktin, das für die Entstehung von Mammatumoren essentiell ist.

Dementsprechend hat die Induktion von Mammatumoren durch Progesteron oder synthetische Gestagene, die beim Hund zu beobachten ist, keine prädiktive Bedeutung für die Frau. Trotzdem wurden in den sechziger Jahren Progesteronderivate (Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteronacetat) wegen angeblicher Erhöhung des Mammakarzinomrisikos vom Markt genommen bzw. in den USA nicht zugelassen.

Bei *In-vitro*-Untersuchungen mit Hepatozyten weiblicher Ratten sowie bei der Behandlung von Ratten mit Cyproteronacetat wurde festgestellt, daß dieses Gestagen konzentrationsabhängig DNS-Addukte bildet und die DNS-Reparatursynthese erheblich zunimmt [53–55]. Ähnliche Effekte wurden bei Untersuchungen mit Rhesusaffen und menschlichen Leberzellen festgestellt. Dieser genotoxische Effekt des Cyproteronacetats erwies sich jedoch als klinisch irrelevant, da selbst die langjährige Behandlung mit hohen Dosen des Gestagens das Karzinomrisiko nicht erhöhte. Auch andere Gestagene verursachten bei Inkubation mit Lebergewebe weiblicher Ratten DNS-Addukte.

Androgene

Bei Anwendung von Standardtests wurden keine mutagenen Wirkungen des Testosterons festgestellt. Es konnten jedoch im Tierversuch mit Testosteronpropionat Tumoren des Uterus der Maus sowie der Rattenprostate induziert werden. Beim Menschen wurden dagegen selbst bei langjähriger Anwendung von Depottestosteronestern keine Tumoren beobachtet. Allerdings ist davon auszugehen, daß Androgene das Wachstum bestehender Prostatatumoren fördern können. Die bekannten Auswirkungen einer längerfristigen Behandlung mit hochdosierten Anabolika, nämlich die Entwicklung von Lebertumoren, dürfte auf die lebertoxische Wirkung von 17α -alkylierten Steroiden zurückzuführen sein.

Glukokortikoide

Sowohl die Ergebnisse von Mutagenitätstests als auch von tierexperimentellen Untersuchungen mit Prednison, Cortisol und Dexamethason sind hinsichtlich des mutagenen Potentials sowie der Induktion von Chromosomenveränderungen widersprüchlich. Auch hinsichtlich der Induktion von Lebertumoren in Langzeitversuchen mit Nagern waren die Befunde inkonsistent. Bisher gibt es keinen Beleg für eine tumorogene Wirkung der Glukokortikoide beim Menschen.

DIE BELASTUNG DES MENSCHEN MIT KARZINOGENEN

Eine sachgerechte Bewertung der vorliegenden experimentellen und epidemiologischen Daten hinsichtlich der Kernfrage, ob die Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms oder Endometriumkarzinoms unter dem Einfluß einer Estrogenbehandlung das Resultat eines mutagenen/karzinogenen Effekts ist oder ob es sich um die Folge der wachstumsfördernden Wirkung der Estrogene auf bestehende okkulte Karzinome handelt, ist nur möglich, wenn man das schwache mutagene Potential im Rahmen der täglichen Belastung des Menschen mit stark mutagenen und karzinogenen Substanzen betrachtet.

Karzinogene in der Nahrung

Die mit Abstand stärkste Belastung mit Karzinogenen geht von der täglichen Nahrung aus, und zwar nicht wegen einer Kontamination der Nahrungsmittel mit synthetischen Pestiziden oder Konservierungsmitteln, sondern durch natürliche, von den Pflanzen selbst gebildete Substanzen sowie durch Mutagene, die bei der Zubereitung der Speisen entstehen. Diese Erkenntnis ist vor allem amerikanischen und japanischen Wissenschaftlern zu verdanken [56–59].

Viele Pflanzen (auch Gemüse und Obst) bilden Pestizide und Gifte, um sich gegen Insekten, Pilze und andere Schädlinge zu schützen. Die täglich aufgenommene Menge dieser natürlichen Pestizide, die zum Teil ein hohes mutagenes und karzinogenes Potential aufweisen, übertrifft mit etwa 1,5 g die Exposition gegenüber chemisch-synthetisch hergestellten Substanzen bei weitem. Man schätzt die Zahl dieser natürlichen Pestizide auf 5000–10.000, von denen bisher nur wenige getestet worden sind. Bis zum Jahr 1992 waren von 64 untersuchten natürlichen Substanzen 35 als Karzinogene erkannt worden. Zu den natürlichen Mutagenen bzw. Karzinogenen zählen u. a. Safrole, Estragole (Pfeffer), Hydrazine (Pilze), Psoralene (Sellerie, Feige, Petersilie), Quercetin und andere Flavonoide (in vielen Pflanzen), Anthrachinonderivate (Rhabarber), Theobromin (Kakao, Tee), Pyrrolizidinalkaloide (Kräutertee), Allylisothiocyanat (Senf, Meerrettich), Phorbolster (Kräutertee), Aflatoxin (Schimmelpilz: Getreide, Erdnüsse, Nüsse, Obst, Apfelsaft, Käse, Brot) (Tabelle 3) [60, 61].

Die täglich von einem durchschnittlichen Amerikaner aufgenommene Menge an Röststoffen, die beim Grillen, Backen, Braten und Kochen von Fleisch oder Fisch entstehen, beträgt etwa 2 g [57]. Die Pyrolyse von Proteinen, Aminosäuren und Kohlenhydraten führt zur Bildung zahlreicher heterozyklischer Amine sowie polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe, die in Nagern eine hohe mutagene Potenz zeigen [57, 61]. Bei der Zubereitung von Speisen werden Fette und Öle in großem Ausmaß oxidiert, wobei reaktive Peroxide, Epoxide und Aldehyde entstehen, die mutagen und karzinogen wirken. Beispielsweise enthält ein auf einem Holzkohlenfeuer gebrilltes 250 g-Steak etwa 8 µg der Substanz PHIP (2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridin), die in männlichen Ratten Kolonkarzinome und in weiblichen Ratten Mammakarzinome induziert [59]. Darüber

Tabelle 3: Prozentanteil der in Nagern wirksamen karzinogenen Potenz von Substanzen, die der Mensch täglich aufnimmt (Auswahl). Der HERP-Index (human exposure/rodent potency) stellt den vom Menschen im Durchschnitt täglich mit der Nahrung aufgenommenen Prozentanteil derjenigen Dosis an natürlichen Substanzen dar, die bei 50 % der Mäuse oder Ratten bei täglicher Applikation (mg/kg) Tumoren induzieren [57, 58].

HERP-Index	Nahrungsmittel (mittlere tägliche Aufnahme)	Auswahl der (bisher nachgewiesenen) enthaltenen Karzinogene
0,30 %	125 g Salat	Kaffeensäure
0,13 %	3 Tassen Kaffee	Kaffeensäure, Furfural, Hydrochinon
0,07 %	5 g Senf	Allylisothiocyanat
0,07 %	1 Birne	Kaffeensäure
0,03 %	140 ml Orangensaft	d-Limonen
0,03 %	1 Stengel Sellerie	Kaffeensäure, 8-Methoxypsoralen
0,03 %	30 g Erdnußbutter	Aflatoxin
0,03 %	1 Karotte	Kaffeensäure
0,03 %	1 Tasse Schwarzwurzeltee	Pyrrrolizidinalkaloide
0,02 %	2,5 g Pilze	Verschiedene Hydrazine
0,01 %	140 g Kartoffeln	Kaffeensäure
0,0046 %	100 g gebratener Speck	Nitrosamine, Nitrosopyrrolidin
0,002 %	2 Scheiben Weißbrot	Furfural

hinaus findet man in diesem Steak zahlreiche andere Karzinogene. Bei der Aktivierung vieler Substanzen zum Karzinogen, aber auch bei der Inaktivierung von Karzinogenen sind verschiedene induzierbare Cytochrom P450-Enzyme beteiligt.

Manche Fertigprodukte, wie z. B. Erdnußbutter, sind mit dem starken Karzinogen Aflatoxin kontaminiert, das aus den mit Schimmelpilz befallenen Rohstoffen stammt. Formaldehyd ist in vielen Nahrungsmitteln (z. B. Shrimps, Sandwich, Bier, Cola) enthalten, und das menschliche Blut enthält eine Formaldehydkonzentration von 100 µM/l. Eine Tasse Kaffee enthält über 1000 Chemikalien, von denen bisher nur 26 getestet wurden. Von diesen stellten sich 19 als karzinogen wirksam heraus, und man schätzt, daß eine Tasse Kaffee insgesamt 10 mg karzinogene Substanzen enthält [57]. Trotzdem ist nicht erwiesen, daß Kaffee Krebs verursacht. Dagegen gilt als sicher, daß in den USA Zigarettenrauchen für 30 % und Alkohol für 3 % aller Krebstodesfälle verantwortlich sind [58].

Wie für die Estrogene bereits dargelegt, muß die Exposition gegenüber den in der Nahrung enthaltenen Mutagenen – die bei Nagern in hohen Dosen karzinogen wirken – nicht notwendigerweise relevant für die Krebsentstehung beim Menschen

sein. Der ständige Kontakt mit den zahlreichen natürlichen Karzinogenen stellt die Bedeutung der Estrogene als Mutagene/Karzinogene weitgehend in Frage. Gleiches gilt für die umweltbelastenden chemisch hergestellten Pestizide. Im Vergleich zur täglich mit der Nahrung aufgenommenen Menge an natürlichen Pestiziden (1.500.000 µg) und Röststoffen (2.000.000 µg) ist die Gesamtmenge der aufgenommenen synthetischen Pestizide (90 µg) vernachlässigbar [56, 57]. Viele zur täglichen Kost zählende Nahrungsmittel würden nicht zugelassen werden, würde man sie als synthetische Chemikalien auf ihre mutagene/karzinogene Potenz prüfen [57]. Trotzdem sind die meisten dieser Substanzen in der üblichen Menge ohne klinische Relevanz, da der Mensch ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Exposition bzw. Schädigung und Abwehr bzw. Reparatur unterhält. Die Nahrungsmittel enthalten neben den Karzinogenen auch große Mengen an protektiven Substanzen, zu denen die als Antikarzinogene bzw. Radikalfänger geltenden Vitamine E und C, β-Karotin und Karotinoide, Selen, Glutathion und Harnsäure zählen [60].

Die dem menschlichen Organismus zur Verfügung stehenden Verteidigungsstrategien gegen die schädigenden Einflüsse von Toxinen, Mutagenen und Karzinogenen sind weitgehend

unspezifisch, so daß nicht nur natürliche, sondern auch synthetische Substanzen neutralisiert werden können. Die Entgiftung erfolgt vor allem über Hydroxylierungsreaktionen durch Cytochrom P450-Enzyme und eine anschließende Veresterung der entstandenen Metaboliten mit Glukuronsäure, Schwefelsäure oder Glutathion, so daß eine rasche Ausscheidung möglich ist. Schließlich sorgt die ständige Reparatur der geschädigten DNS dafür, daß Punktmutationen keinen dauernden Schaden anrichten.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Estrogene haben sich in den klassischen Mutagenitätstests als nicht oder nur schwach genotoxisch erwiesen. Unter besonderen Versuchsbedingungen können Estrogene bzw. bestimmte Estrogenmetaboliten *in vitro* DNS-Addukte bilden, Chromosomenaberrationen hervorrufen und in hohen Dosierungen bei Nagetieren verschiedene Tumoren induzieren. Da die Ergebnisse dieser Tierversuche u. a. vom verwendeten Stamm, dem Virusbefall, dem Geschlecht und anderen endokrinen Faktoren abhängig sind, muß eine klinische Relevanz in Frage gestellt werden. Die Beobachtung, daß Antiestrogene die Tumorinduktion durch Estrogene hemmen können, läßt auf eine Beteiligung der Estrogenrezeptoren schließen, da Hormonantagonisten nicht die Schädigung der DNS verhindern können. Es ist daher äußerst fraglich, ob diese *In-vitro*- und tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen extrapolierbar sind. Gegen die klinische Relevanz mutagener Wirkungen spricht auch die Beobachtung, daß DNS-Läsionen *in vitro* nur mit niedrigen, nicht aber mit hohen Estrogenkonzentrationen beobachtet werden. Insgesamt deuten die klinischen und epidemiologischen Daten darauf hin, daß genotoxische Wirkungen der Estrogene beim Menschen ohne Bedeutung sind, zumal das Ausmaß solcher möglicher Einflüsse im Vergleich zu der

hohen permanenten Belastung mit Mutagenen und Karzinogenen in der Nahrung vernachlässigbar ist.

Die Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Untersuchungen belegen, daß Estrogene nur die Inzidenz des Mamma- und Endometriumkarzinoms erhöhen. Diese Tumoren entstehen in Geweben, deren Proliferation von Estrogenen unter Beteiligung der Estrogenrezeptoren stimuliert wird. Obwohl Estrogenrezeptoren im gesamten Organismus zu finden sind, wird die Inzidenz anderer Karzinome, auch in Organen mit hoher Estrogenbelastung, wie z. B. in der Leber, Niere, Blase und dem Kolon, nicht erhöht, da diese nicht zu den typischen Zielorganen der Estrogene zählen. Gestützt wird die Rolle des proliferativen Effekts durch die Tatsache, daß Gestagene die Entwicklung des Endometriumkarzinoms hemmen, dagegen die des Mammakarzinoms fördern. Dies stimmt mit ihrer Wirkung auf die estrogenabhängige Proliferation im Endometrium bzw. im Brustdrüsenepithel überein. Gestagene verstärken die von Estrogenen stimulierte Proliferation des Brustdrüsenepithels, wirken aber im Endometrium antiestrogen und hemmen die Proliferation. Die stärkste Senkung des Endometriumkarzinomrisikos wird bei der kontinuierlichen Einwirkung von Estrogenen und Gestagenen beobachtet, obwohl keine Abstoßung des Gewebes (wie bei der sequentiellen Behandlung) erfolgt und das Estrogen permanent Zugang zur DNS hat. Gestagene wären daher nicht in der Lage, einen genotoxischen Effekt der Estrogene zu verhindern.

Gegen eine Rolle als Karzinogen spricht auch der Befund, daß sich die unter einer Estrogenbehandlung erhöhte Inzidenz des Mammakarzinoms nach dem Absetzen innerhalb eines Zeitraums normalisiert, der weitaus kürzer ist als die Latenzzeit der Tumorentwicklung.

In ähnlicher Weise sinkt die Mammakarzinominzidenz nach einer vorzei-

tigen Menopause. Schließlich wurde nachgewiesen, daß die unter Estrogeneinfluß diagnostizierten Mamma- und Endometriumkarzinome weniger aggressiv sind, seltener metastasieren und daher eine bessere Prognose haben als Karzinome, die sich unter einem Estrogenmangel entwickeln.

Bei Abwägung aller vorhandenen Erkenntnisse läßt sich feststellen, daß Estrogene beim Menschen keinen klinisch relevanten genotoxischen Effekt haben. Offensichtlich fördern sie die Entwicklung von Karzinomen nur in solchen Geweben, deren Proliferation estrogenabhängig ist. Vermutlich beschleunigen sie das Wachstum von malignen Zellen, die noch estrogenabhängig und weniger enddifferenziert sind. Dadurch wird deren Expansion auf Kosten von Zellen mit einer höheren malignen Entartung gefördert und die Diagnose des Tumors in einem früheren Stadium erleichtert.

Literatur

1. Twombly R. Federal carcinogen report debuts new list of nominees. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1372.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1998; 347: 1713–27.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: 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.
4. Harding C, Knox WF, Faragher EB, Baildam A, Bundred NJ. Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: prospective study in screening unit. *Br Med J* 1996; 312: 1646–7.
5. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 449–57.
6. Helzlsouer KJ, Couzi R. Hormones and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 2059–63.
7. Peethambaram PP, Ingle JN, Suman VJ, Hartmann LC, Loprinzi CL. Randomized trial of diethylstilbestrol vs. tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Breast Cancer Res Treatm* 1999; 54: 117–22.

8. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *J Am Med Ass* 2000; 283: 485–91.

9. 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: 328–32.

10. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58: 163–70.

11. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559–65.

12. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *Br Med J* 1989; 298: 147–51.

13. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.

14. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement therapy with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131–7.

15. Zichella L. HRT and endometrial cancer. *Menopause Rev* 1997; 2: 18–25.

16. 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.

17. Kuhl H, Jung-Hoffmann C. Kontrazeption. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999; 80–1.

18. Burger CW, Koomen J, Peters NAJB, van Leeuwen FE, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genital tract and the breast. *Eur Menopause J* 1997; 4: 23–36.

19. Whittemore AS, Harris R, Intyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184–203.

20. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 32–8.

21. Persson I, 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.

22. LaVecchia C. HRT and the risk of neoplasms other than the breast. *Eur Menopause J* 1996; 3: 232–6.

23. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574–82.

24. Nanda K, Bastin LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880–8.

25. Kuhl H, Jung-Hoffmann C. Kontrazeption. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999; 83.

26. Taubert HD, Kuhl H. Kontrazeption mit Hormonen. Thieme Verlag, Stuttgart, 1995; 105–9.

27. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 5135–9.

28. Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: Karzinogene Eigenschaften von Estradiol-17 β ? (Entwurf: Zimmermann H, Kuhl H). *Endokrinologie Informationen* 2000; 24: 181–6.

29. Seibert B, Günzel P. Animal toxicity studies performed for risk assessment of the once-a-month injectable contraceptive mesigyna[®]. *Contraception* 1994; 49: 303–33.

30. Lang R, Reimann R. Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. 1. Communication: examination for the induction of gene mutations using the Ames salmonella/microsome test and the HPGRT test in V79 cells. *Environ Mol Mutagen* 1993; 21: 272–304.

31. Hundal BS, Dhillon VS, Sidhu IS. Genotoxic potential of estrogens. *Mutat Res* 1997; 389: 173–81.

32. Dhillon VS, Dhillon IK. Genotoxicity evaluation of estradiol. *Mutat Res-Genetic Toxicol* 1995; 345: 87–95.

33. Dhillon VS, Singh JR, Singh H, Kler RS. In vitro and in vivo genotoxicity evaluation of hormonal drugs v mestranol. *Mutat Res-Genetic Toxicol* 1994; 322: 173–83.

34. Itoh S, Matsuura Y, Seki H, Tazawa T, Shimada H. Mutagenicity studies of norethisterone and ethinylestradiol. *Yakuri to chiryo* 1991; 19 (Suppl): 297–308.

35. Tsutsui T, Suzuki N, Fukuda S, Sato M, Maizumi H, McLachlan JA, Berrett JC. 17 β -estradiol induced cell transformation and aneuploidy of Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1715–9.

36. Kulling SE, Metzler M. Induction of micronuclei, DNA strand breaks and HPRT mutations in cultured Chinese hamster V79 cells by the phytoestrogen coumestrol. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 605–13.

37. Drevon C, Piccoli C, Montesano R. Mutagenicity assays of estrogenic hormones in mammalian cells. *Mutat Res* 1981; 89: 83–90.

38. Dwivedy I, Devanesan P, Cremonesi P, Rogan E, Cavalieri E. Synthesis and characterization of estrogen 2,3- and 3,4-quinones. Comparison of DNA adducts formed by the quinones versus horseradish peroxidase-activated catechol estrogens. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 828–33.

39. Swaneck GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 α -hydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7831–5.

40. Nagasawa H, Mori T, Nakajima Y. Long-term effects of progesterone or diethylstilbestrol with or without estrogen after maturity on mammary tum-



Prof. Dr. Herbert Kuhl

Geboren 1940 in Aschaffenburg. Von 1961 bis 1967 Studium der Chemie und Biochemie an der Universität Frankfurt. 1972 Promotion im Fachbereich Biochemie und Pharmazie ebendort. 1977 Habilitation im Fachbereich Humanmedizin der Univ. Frankfurt für das Fach Experimentelle Endokrinologie. Prof. Kuhl veröffentlichte bisher zahlreiche Original- und Übersichtsarbeiten und mehrere wissenschaftliche Bücher. Er ist Mitglied vieler in- und ausländischer Gesellschaften und Träger verschiedener wissenschaftlicher Auszeichnungen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Herbert Kuhl
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Universitäts-Frauenklinik
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
D-60590 Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7

origines in mice. *Eur J Cancer* 1980; 16: 1583–9.

41. Highman B, Greenman DL, Norvell MJ, Farmer J, Shellenberger TE. Neoplastic and preneoplastic lesions induced in female C³H mice by diets containing diethylstilbestrol or 17 β -estradiol. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4: 81–95.

42. Inoh A, Kamiya K, Fuji Y, Yokoro K. Protective effects of progesterone and tamoxifen in estrogen-induced mammary carcinogenesis in ovariectomized W/Fu rats. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76: 699–704.

43. Noble RL, Hochachka BC, King D. Spontaneous and estrogen-produced tumors in Nb rats and their behaviour after transplantation. *Cancer Res* 1975; 35: 766–80.

44. Shull JD, Spady TJ, Snyder MC, Johansson SL, Pennington KL. Ovary intact, but not ovariectomized female ACI rats treated with 17 β -estradiol rapidly develop mammary carcinoma. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1595–601.

45. Li JJ, Li SA, Klicka JK, Parsons JA, Lam LKT. Relative carcinogenic activity of various synthetic and natural estrogens in the Syrian hamster kidney. *Cancer Res* 1983; 43: 5200–4.

46. Li JJ, Li SA. Estrogen-induced tumorigenesis in hamsters: roles for hormonal and carcinogenic activities. *Arch Toxicol* 1984; 55: 110–8.

47. Liehr JG, Stancel GM, Chorich LP, Bousfield GR, Ulubelen AA. Hormonal carcinogenesis: separation of estrogenicity from carcinogenicity. *Chem Biol Interact* 1986; 59: 173–84.

48. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 2000; 21: 40–54.

49. Liehr JG. Modulation of estrogen-induced carcinogenesis by chemical modifications. *Arch Toxicol* 1984; 55: 119–22.

50. Welsch CW, Adams C, Lambrecht LK, Hasset CC, Brooks CL. 17 β -oestradiol and Enovid mammary tumorigenesis in C3H/HeJ female mice: Counteraction by concurrent 2-bromo- α -ergocryptine. *Br J Cancer* 1977; 35: 322–8.

51. Ribeiro MF, Spritzer PM, Barbosa-Coutinho LM, Oliveira MC, Pavanato MA, Silva ISB, Reis

FM. Effects of bromocriptine on serum prolactin in estradiol-treated ovariectomized rats: an experimental model of estrogen-dependent hyperprolactinemia. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 113–7.

52. Liehr JG, Sirbasku DA, Jurka E, Randerath K, Randerath E. Inhibition of estrogen-induced renal carcinogenesis in male Syrian hamsters by tamoxifen without decrease in DNA adduct levels. *Cancer Res* 1988; 48: 779–83.

53. Topinka J, Andrae U, Schwarz LR, Wolff T. Cyproterone acetate generates DNA adducts in rat liver and in primary hepatocyte cultures. *Carcinogenesis* 1993; 14: 423–7.

54. Krebs O, Schäfer B, Wolff T, Oesterle D, Deml E, Sund M, Favor J. The DNA damaging drug cyproterone acetate causes gene mutations and induces glutathione-S-transferase P in the liver of female Big Blue[™] transgenicF344 rats. *Carcinogenesis* 1998; 19: 241–5.

55. Martelli A, Mattioli F, Ghia M, Mereto E, Brambilla G. Comparative study of DNA repair induced by cyproterone acetate, chlormadinone acetate and megestrol acetate in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1153–6.

56. Swirsky Gold L, Stern BR, Slone TH, Brown JP, Manley NB, Ames BN. Pesticide residues in food: investigation of disparities in cancer risk estimates. *Cancer Letters* 1997; 117: 195–207.

57. Swirsky Gold L, Slone TH, Stern BR, Manley NB, Ames BN. Rodent carcinogens: setting priorities. *Science* 1992; 258: 261–5.

58. Ames BN, Magaw R, Swirsky Gold L. Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 1987; 236: 271–80.

59. Friesen MD, Rothman N, Strickland PT. Concentration of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine (PhIP) in urine and alkali-hydrolyzed urine after consumption of charbroiled beef. *Cancer Letters* 2001; 173: 43–51.

60. Ames BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Science* 1983; 221: 1256–64.

61. Sugimura T, Sato S. Mutagens-carcinogens in foods. *Cancer Res* 1983; 43 (Suppl): 2415s–21s.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 30,- (Stand 1.1. 2002)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: 02231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at

