

## Stellungnahme zur Millionenfrauenstudie und Brustkrebs

### **Braendle W., Kuhl H.**

In der Millionenfrauenstudie wurde in England zwischen 1996 und 2001 zusammen mit der Aufforderung an dem landesweiten Mammakarzinomscreeningprogramm (NHSBSP) teilzunehmen, ein Fragebogen verschickt, in dem Lebensstil, sozioökonomischer Hintergrund, Reproduktionsanamnese und medizinische Anamnese (einschließlich Hormonsubstitution) abgefragt wurden.

Eine erste Veröffentlichung dieser Daten zur Häufigkeit von Brustkrebs und Mortalität an Brustkrebs fand im August 2003 statt (9).

1.084.110 Frauen hatten den Fragebogen ausgefüllt und zurückgeschickt, in die jetzige Analyse wurden 828.923 postmenopausale Frauen einbezogen, deren mittleres Alter bei 55,9 Jahren lag, 50% von Ihnen gaben an, jemals Hormone eingenommen zu haben, 33% waren derzeitige Anwenderinnen einer Hormonbehandlung, im Mittel über 5,8 Jahre.

9.364 invasive Mammakarzinome wurden während einer mittleren Beobachtungszeit von 2,6 Jahren und 637 Todesfälle wegen Mammakarzinoms innerhalb von 4,1 Jahren registriert.

Die Diagnose eines Mammakarzinoms wurde im Mittel 1,2 Jahre nach Erhebung des Fragebogens gestellt.

Das relative Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, betrug unter den derzeitigen Hormonanwenderinnen 1,66 (95% CI 1,58-1,75), das Risiko an einem Mammakarzinom zu versterben 1,22 (1,0-1,48,  $p = 0,05$ , nicht signifikant).

Frauen, die in der Vergangenheit Hormone eingenommen hatten, zeigten kein erhöhtes Risiko, weder hinsichtlich der Diagnose eines Mammakarzinoms (1,01) noch der Mortalität (1,05). Die Inzidenz von Mammakarzinomen war signifikant erhöht sowohl für derzeitige Anwenderinnen von Estrogenen allein (1,30) als auch von Estrogen/Gestagen-Präparaten (2,0), sowie von Tibolon (1,45).

Keine Unterschiede wurden hinsichtlich der verschiedenen Estrogene oder Gestagene gefunden oder zwischen kontinuierlich kombinierter oder sequenzieller Estrogen/Gestagengabe. Auch hinsichtlich der oralen oder transdermalen Gabe fand sich kein Unterschied.

## Kommentar

Es handelt sich hinsichtlich der Zahl der Teilnehmerinnen um die bisher größte Beobachtungsstudie über den Zusammenhang zwischen Hormonbehandlung und Brustkrebs, allerdings mit einer nur sehr kurzen Beobachtungszeit von 2,6, bzw. 4,1 Jahren.

Das gefundene erhöhte Risiko eines Mammakarzinoms unter den Frauen, die Hormone derzeit einnehmen, bestätigt die Ergebnisse anderer jüngerer und älterer Studien, ebenso das höhere Risiko bei kombinierter Einnahme von Estrogenen und Gestagenen gegenüber einer alleinigen Estrogeneinnahme (2,8,11,12).

Erstaunlich ist die Risikoerhöhung schon nach einem Zeitraum von einem Jahr bei der kombinierten Gabe. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen randomisierter prospektiver Doppelblindstudien (7,15,16), sowie der großen Reanalyse von 1997. Ein signifikanter Anstieg der Mammakarzinominzidenz um 45% bereits nach weniger als 12 Monaten einer Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, wie in dieser neuen Studie gefunden, ist tumorbiologisch nicht plausibel, bzw. kann nur an einer Wachstumsbeeinflussung bei bereits präexistentem Karzinom liegen. Der weitere konsekutive Anstieg in Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme bestätigt frühere Ergebnisse. Ebenso erstaunlich ist, daß das Risiko bereits 1 Jahr nach Absetzen einer Hormonbehandlung nicht mehr gegeben ist. In den bisherigen Studien ging das Risiko zwar nach Absetzen deutlich zurück, war aber erst 5 Jahre nach Absetzen nicht mehr erhöht (5,6).

Das relative Risiko war in der großen prospektiven randomisierten WHI-Studie in der mit kontinuierlich kombinierter HRT-behandelten Gruppe mit 1,24 signifikant erhöht bei einer Beobachtungszeit von 5,6 Jahren, während unter der reinen Estrogenbehandlung noch keine Zunahme beobachtet wurde. In der Million-Women-Study war das relative Risiko in der Estrogen/Gestagen-Gruppe mit 2,0, bzw. in der Estrogengruppe mit 1,3 erheblich höher. Beachtenswert ist, daß auch unter der Behandlung mit Tibolon das Risiko um 45% erhöht war. Zu bedenken ist, dass es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, bei der nicht geklärt ist, ob nicht ein Selektionsfehler (Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen) eine Rolle spielt. So haben die Autoren selbst in einer Publikation berichtet, dass sie zu dieser Frage eine kleine Gruppe von 1064 Frauen

untersucht haben, wobei ein signifikanter Unterschied dahingehend gefunden wurde, daß unter den Teilnehmerinnen der Studie 32% eine HRT erhielten, unter den Nichtteilnehmerinnen jedoch nur 19% (1)

Die in der Million-Women-Study gefundene erhöhte Mortalität wegen Mammakarzinom, die allerdings nicht signifikant ist ( $p=0,05$ ), steht im Widerspruch zu den meisten vorherigen Studien. Die Autoren schreiben zwar selbst, daß diese erhöhte Mortalität nur grenzwertig sei und daß zahlenmäßige Schätzungen über Todesfälle, die einer HRT zugeschrieben werden müssen, gegenwärtig nicht gemacht werden können, diskutieren aber die bisher zu dem Komplex durchgeführten Studien, die z. T. wesentlich größere Zahlen aufweisen, nicht (10).

In einer im letzten Jahr erschienenen Übersichtsarbeit werden 10 Studien betrachtet, die sich mit Todesfällen an Brustkrebs in Zusammenhang mit einer HRT befassen, davon hatten 2 eine signifikant erniedrigte Mortalität gefunden, 5 eine erniedrigte Mortalität, die nicht signifikant war und nur 3 eine gering erhöhte Mortalität, die ebenfalls nicht signifikant war (10).

In der großen prospektiven Kohortenstudie der amerikanischen Krebsgesellschaft, die mit 422.000 postmenopausalen Frauen über einen Beobachtungszeitraum von etwa 9 Jahren durchgeführt wurde, konnte unter den registrierten 1.469 Todesfällen eine signifikante Senkung der Mortalität wegen Brustkrebs um 16% unter der Hormonsubstitution ermittelt werden (13).

### **Welche Auswirkungen haben diese Daten auf unser Verordnungsverhalten?**

Wir werden die Daten dieser Studie einreihen in die Daten der bisherigen Studien. Wir werden nach wie vor, seit uns vorherige Studien darauf aufmerksam gemacht haben, unsere Patienten darüber aufklären, daß wir annehmen müssen, daß eine Hormonbehandlung, zumindest nach längerer Zeit, mit einem erhöhten Risiko eines Mammakarzinoms einhergeht. Seit den 90-iger Jahre wissen wir durch Studienergebnisse, daß dieses Risiko wahrscheinlich durch eine Estrogen/Gestagen-Behandlung höher ist, als durch eine alleinige Estrogenbehandlung, bei der diese Risikoerhöhung, betrachtet man alle bisherigen Studien, nicht einmal sicher ist(4).

Keinesfalls gerät unser Weltbild ins Schwanken, wie ein deutscher Gynäkologe geäußert haben soll, und erstaunlich auch der Kommentar im „Lancet“ von holländischen Allgemeinpraktikern, Hormone nur für 3-6 Monate verordnen und über Alternativen beraten zu wollen.

Es gibt keine effektivere Behandlungsmöglichkeit für den estrogenmangelbedingten klimakterischen Beschwerdekomples als die Behandlung mit genau diesen Hormonen. Dieser Beschwerdekomples ist die entscheidende Indikation zur Behandlung neben der prophylaktischen Maßnahme, um im Gefährdungsfalle einem Knochendichteverlust vorzubeugen. Nur wenn entsprechende Indikationen vorliegen, sollte eine Behandlung erfolgen und auf dieser Basis muß die Risiko-Nutzen-Analyse angestellt werden und die Patientinnen entsprechend über Nutzen und Risiken informiert werden. Dies aber ist nicht neu, sondern dahingehend lauten seit Jahren unsere Empfehlungen, d.h. entscheidend ist das aufklärende ärztliche Gespräch, das selbstverständlich die Daten neuer Studien immer wieder berücksichtigen muß, aber nicht eine einzelne Studie zum Goldstandard erheben darf, insbesondere wenn diese von ihrem Studiendesign her nur beschränkt aussagekräftig ist.

Es hat auch in der Vergangenheit Studien gegeben, die für die Substitution mit Estrogenen und Gestagenen sogar noch höhere Risiken gefunden hatten und die sogar meinten, diese Risikoerhöhung einer bestimmten Gestagengruppe und insbesondere der kontinuierlich kombinierten Hormonsubstitution zuschreiben zu können. Dies wird durch die Daten der Million Women Study relativiert. Leider liegen uns für Deutschland die entsprechenden Daten noch nicht vor. Die im letzten Jahr begonnene Fallkontrollstudie, die sich diesem Thema widmet (MARIE = Mammakarzinom Risikofaktoren-Erhebung, [www.uke.uni-hamburg.de/marie/](http://www.uke.uni-hamburg.de/marie/)) wird erst in 3 Jahren Daten liefern, aus denen wir ersehen können, ob bei uns mit dem hiesigen Ordnungsverhalten, den hiesigen Präparaten, den Ernährungs- und Verhaltensgewohnheiten die Risiken höher oder niedriger liegen (3).

Erstaunlich ist auch, daß offensichtlich weder unter den Autoren der Million-Women-Study-Collaborators noch unter den Rewiewern der Zeitschrift Lancet ein gynäkologischer Endokrinologe beteiligt war. Wie sollte man sonst erklären, daß in Abbildung 4 statt < oder > 1 mg Estradiol das Pille-Estrogen Ethinylestradiol

als Behandlungsform aufgeführt ist. Ebenso falsch ist die Angabe, daß Tibolon kein Estrogen oder Gestagen enthält.

Bemerkenswert ist die signifikante Risikoerhöhung durch Tibolon. Sie sollte zum Nachdenken darüber anregen, ob dieses Präparat – wie immer wieder durch Verweis auf in vitro-Untersuchungen oder mammographische Dichte in den Raum gestellt wurde – tatsächlich ein günstigeres Risikoprofil aufweist als die anderen Hormonpräparate.

## Literaturverzeichnis

1. Banks, E., Beral, V., Cameron, R. Hogg A., Langley, N., Barnes, I., Bull D., Reeves G., English. R., Taylor.S., Ellimann J., Harris C.L.:  
Comparison of various characteristics of women who do and do not attend for breast cancer screening. *Breast Cancer Research*, 4, 1-6 (2001)
2. Bergkvist L., Adami, I., Persson R., Hoover and Schairer C:  
The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *New Engl. J. of Med.* 321, 293-297 (1989)
3. Braendle W., Berger J., Flesch-Janys D., Hentschel St., Chang-Claude J., Bastert G: Vorstellung der ersten deutschen epidemiologischen Studie zu HRT und Mammakarzinom. *J. Menopause* 2, 29-38 (2002)
4. Bush T., Whitemann M. and Flaws J.A.: Hormone replacement therapy and breast cancer: A qualitative review. *Obst. and Gyn.* 98, 498-508 (2001)
5. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J., Willett W.C., Manson J.E., Stampfer M.J. Hennekens C., Rosner B. and Speizer F.E.: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New Engl. J. of Med.* 332, 1589-1592 (1995)
6. 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. *The Lancet* 350, 1047-1059 (1997)

7. Hulley St., Furberg C., Barrett-Connor E., Cauley J., Grady D., Haskell W., Knopp R., Lowery M., Satterfield S., Schrott H., Vittinghoff E., Hunninghake D.: Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 288: 58-66, 2002
8. Magnusson C., Baron J.A.S., Correia N., Bergström R., Adami H.O. and Persson I.: Breast-cancer risk following long-term estrogen-and estrogen-progestin-replacement therapy. *Int. J. Cancer* 81, 339-344 (1999)
9. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 362, 419-427 (2003)
10. Nanda Kavita, MD, MHS, Bastian Lori A., MD, MPH, and Schulz Kenneth, PhD, MBA Durham NC.: Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: A systematic review. *Am. J. Obstet Gynecol* 325-334 (2002)
11. Persson I, Yuen J, Berqvist 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* 67, 327-332 (1996)
12. Schairer C., Lubin J., Troisi R., Sturgeon S, Brinton L., and Hoover R. : Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. *JAMA* 283, 485-491 (2000)
13. Willis D.B., Calle E.E., Miracle-Mc Mahill H.L., Heath, Jr. C.W.: Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes and Control*. 7, 449-457 (1996)

14. Writing Group for the Women's Health Initiative, Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 288, 321-333 (2002)
  
15. Chlebowski, Rowan T. et.al.: Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA, 289, 3243-3253 (2003)