

C 3003

Orale Kontrazeption und Malignom-Risiko

Münch. med. Wschr. 125 (1983) 49, 34

Die in der Veröffentlichung vom 10. 12. 1983 von *Pike u. Mitarb.* aufgestellte Behauptung steht und fällt mit der Theorie, daß Gestagene das Brustepithel zur Mitose-Aktivität anregen sollen. Beweise dafür sollen die Publikationen von den Pathologen *Ferguson* (1981) und *Anderson* (1982) sein.

Angesichts der Möglichkeiten radioimmunologischer Bestimmungen hätte man erwartet, daß der Operationszeitpunkt anhand der Routinemessungen von Östradiol und/oder Progesteron dem Zyklus zugeordnet worden wäre. Besonders bei Patientinnen mit einer Corpus luteum-Insuffizienz wäre dies zu Recht zu fordern. Bekanntlich gibt es manchmal regelmäßige Zyklen trotz Corpus luteum-Insuffizienz oder Anovulation.

Nach den Autoren findet man die höchste Mitoserate um den 25. Tag, die höchste Rate von Apoptosis (Zelluntergang) am 28. Tag. Der präovulatorische Östradiolspiegel stimuliert angeblich die Mitose nicht. Erst Progesteron allein oder der synergistische Effekt von Östradiol und Progesteron zusammen sollen verantwortlich sein für die Mitose. Welches Hormon ist dann die Ursache für die Apoptose am 28. Zyklustag?

Wenn das Progesteron tatsächlich das auslösende Moment für die Mitose wäre, müßte man annehmen können, daß bei Einnahme eines Ovulationshemmers vom Kombinationstyp (Gestagen vom 1. Tag des Zyklus an) bereits in der Follikelphase verstärkt Mitosen auftreten sollten. Das ist nicht der Fall: wie beim nicht beeinflussten Zyklus tritt die höchste Mitoserate am 25. Tag, die höchste Apoptosisrate am 28. Tag des Zyklus ein (*Anderson*).

Gestagene sollen einerseits die Mitose aktivieren (Brust), andererseits die Apoptosis (Endometrium). Es ist doch unphysiologisch, daß die

beiden von den Sexualhormonen direkt abhängigen Organe, Endometrium und Brust, qualitativ verschieden auf die Hormone reagieren sollen: Im Endometrium ist nach übereinstimmendem Urteil aller Fachleute das Progesteron in der Lutealphase verantwortlich für die Apoptosis, in der Brust soll es in der Lutealphase die Mitose aktivieren.

Rückblende

M. C. Pike u. Mitarb. kommen aufgrund einer Fall-Kontroll-Studie zu dem Ergebnis, daß die langfristige Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit hohem Progesteron-Anteil vor dem 25. Lebensjahr die Entstehung eines Mammakarzinoms fördert. Nach 5jähriger Einnahme steigt das Risiko um das Vierfache (MMW 49/83).

Gegen die Theorie der Autoren spricht auch die jeweilige Zeitverschiebung von ca. 4 Tagen zwischen dem Auftreten von erhöhten Hormonspiegeln und Änderungen in der Mitose- bzw. Apoptosisrate: Der präovulatorische Östradiol-Peak findet statt am 12. Tag des Zyklus, 4 Tage vor dem Ansteigen der Mitoserate ab 16. Tag. Ein erhöhter Progesteronspiegel liegt am 16. Tag vor, 4 Tage vor dem Ansteigen der Apoptosisrate am 20. Zyklustag. Das Maximum der Mitose ist wiederum 4 Tage vor dem Maximum der Apoptosis. Das Minimum der Mitose ist ebenfalls 4 Tage vor dem Minimum der Apoptosis.

Nach Meinung der Autoren kommt im Gegensatz zum Endometrium die Apoptosis der Brust nicht durch das Auftreten des Progesteron, sondern durch den Abfall von Östradiol und Progesteron zustande. Nach dieser Theorie müßte post partum bzw. in der Laktationsperiode

eine ausgeprägte Apoptosis eintreten.

Wenn die Apoptosis wirklich durch den Abfall von Östradiol und Progesteron bedingt wäre (*Ferguson*), dürfte sie eigentlich erst ab dem 27. Zyklustag beginnen und ihr Maximum etwa 10 Tage später haben. In Wirklichkeit beginnt die Apoptosis bereits am 17. Tag zu steigen und hat ihr Maximum schon am 27. Tag erreicht, in der Zeit der höchsten Östradiol- und Progesteron-Konzentrationen.

Aus diesen Ausführungen geht wohl hervor, daß die Theorie von der Aktivierung der Mitose durch Progesteron nicht ohne Widersprüche ist. Ich meine, daß das Epithel der Brust in gleicher Weise auf Östrogen und Progesteron reagiert wie das Endometrium: Östradiol wirkt damit im Sinne der Proliferation und Zunahme der Mitose, Progesteron wirkt im Sinne der Transformation und damit Hemmung der Mitose und Förderung der Apoptosis.

Da die Folgerungen von *Pike u. Mitarb.* aus der Studie über Brustkrebs und Ovulationsblocker-Einnahme nur dann logisch wären, wenn die Theorie über die Aktivierung der Mitose durch Gestagene ohne Zweifel wäre, ist die Schlußfolgerung von *Pike u. Mitarb.* für meine Begriffe unzulässig. Aus der Studie müßten, wenn überhaupt, andere Konsequenzen gezogen werden.

Literatur

Ferguson, D. J. P., Anderson, T. J.: Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the „resting“ human breast. *Brit. J. Cancer* 44 (1981) 177.

Anderson, T. J., Ferguson, D. J. P., Raab, G. M.: Cell turnover in the „resting“ human breast: Influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Brit. J. Cancer* 46 (1982) 376.

Pike, M. C., Henderson, B. E., Krailo, M. D., Duke, A., Roy, S.: Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Possible Modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* (II/1983) 926-929.

Dr. med. G. Jeschke, Parsberger Str. 8, D-8503 Altdorf.