

01. Juni 2020

Gendermedizin: Gibt es weibliche und männliche Tumoren? Oder gibt es Tumoren bei Frauen und Männern?

Juni 2020

Die Gendermedizin versteht sich als Wissenschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, die Qualität in der medizinischen Versorgung von Frauen und Männern zu verbessern. Die Erforschung sowohl der biologischen Geschlechterunterschiede als auch die Berücksichtigung der interagierenden soziokulturellen Unterschiede bei der Entstehung von Gesundheit und Krankheit sind Gegenstand einer geschlechtersensiblen Forschung. Die Urologie wird oft als Männerheilkunde angesehen, doch sitzen im Wartezimmer 50% Frauen, sodass auch in dieser Disziplin die Wahrnehmung von Geschlechterunterschieden zu einer besseren medizinischen Versorgung von Frauen und Männern führen wird. Die bereits vorhandenen Kenntnisse zu Geschlechterunterschieden bei der urologischen Versorgung im Rahmen transsexueller Fragestellungen können möglicherweise dazu beitragen, dass Urologinnen und Urologen schneller bereit sind, die Geschlechterunterschiede auch bei Menschen mit z.B. Harnwegsinfekten und Nierenzellkarzinomen wahrzunehmen.

Allein schon die Kenntnis der unterschiedlichen Körperzusammensetzung bei Frauen und Männern bzgl. der metabolisch aktiven, fettfreien Körpermasse sollte nicht unterschätzt werden: Bei einem Mann und einer Frau mit gleichem Gewicht und gleicher Größe macht die metabolisch aktive, fettfreie Körpermasse ca. 80% des Body-Mass-Index (BMI) beim Mann und nur 65% des BMI bei der Frau aus. Oft wird dies bei einer auf der Körperoberfläche basierenden Dosierung einer Chemotherapie nicht berücksichtigt.

Tumoren bei Frauen und Männern

Dass die Zahl der Krebsneuerkrankungen bei Frauen und Männern von 2004-2014, v.a. bedingt durch die Zunahme älterer Menschen, zugenommen hat, und dass es Tumoren gibt, die häufiger bei Frauen entstehen und andere bei Männern, ist hinlänglich bekannt. Interessant für gendermedizinische Forschungsansätze ist allerdings die Verteilung der Sexualhomon-abhängigen Tumoren und derer, die durch bestimmte Verhaltensweisen und Umweltbedingungen ausgelöst werden wie z.B. Rauchen. Frauen sind nach wie vor am häufigsten von Brustkrebs (ca. 69.200) betroffen, Männer am häufigsten von Prostatakrebs (ca. 57.400), gefolgt von Dickdarm- und Lungenkrebs bei beiden Geschlechtern. Geschlechtersensible Aufklärungsmaßnahmen und therapeutische Ansätze müssten zu einem besseren Outcome bei beiden Geschlechtern führen. Tatsächlich ist es so, dass altersstandardisiert bei Männern ein Rückgang um 10%, bei Frauen allerdings ein Anstieg von 3% der Krebsneuerkrankungen zu erkennen ist (RKI 2014). Eine interessante Ausgangslage, die vermehrt dazu führen sollte, sich die regionalen Krebstodesfälle anzusehen, denn diese können sehr unterschiedlich sein im Vergleich zum Bundesdurchschnitt, der vom Robert-Koch-Institut (RKI) berechnet und oft in Publikationen zitiert wird. Ein Beispiel sind die Tabak-assoziierten Krebserkrankungen wie in Speiseröhre, Lunge und Lippe-Mund-Rachen, die in Berlin sehr viel häufiger bei Frauen aufgetreten sind als bei Männern in Relation zum Durchschnitt aller gesetzlich Krankenversicherten aller Bundesländer (Krebsatlas Berlin 2002-2004). Diese deskriptiven Statistiken sind hilfreich, um regionale geschlechtsspezifische Präventionsprogramme anzubieten und weisen möglicherweise auf nicht bekannte Ursachen hin.

Weibliche und männliche Tumoren

Die systembiologische Erklärung beginnt mit dem SRY-Gen auf dem Y-Chromosom. Dieses ist ursächlich für die gonadalen biologischen Geschlechterunterschiede mit den „organisierenden“ Hormoneffekten und den

„Aktivierungseffekten“, die zu der unterschiedlichen Entwicklung z.B. der Genitalien und des Gehirns führen. Genauso wichtig und bisher in der medizinischen Grundlagenforschung größtenteils ignoriert sind die direkten Effekte der Geschlechtschromosomen in der Zelle. XX- und XY-Zellen unterscheiden sich! Wenn dieses bei der Planung, Durchführung und Interpretation der Ergebnisse nicht berücksichtigt wird, werden wir keine Klarheit über pathophysiologische Zusammenhänge bekommen und alle weiteren Entwicklungen, die auf diesen Grundlagen beruhen, werden immer einen Bias haben. In der praktischen Anwendung sehen wir dies bei den häufigeren Nebenwirkungen bei der Verwendung von den gleichen Arzneimitteln in gleicher Dosierung bei Frauen im Vergleich zu Männern.

Die Regulation des Immunsystems ist eng verbunden mit der Entstehung von Tumorerkrankungen. So unterschiedlich wie die einzelnen Immunzellen unter dem Einfluss der Sexualhormone arbeiten, so abhängig vom Geschlecht sind auch die weiteren Determinanten, die zu Störungen des Immunsystems wie der Autoimmunität und der gestörten Abwehr von Tumorzellen führen. Forschungsansätze gibt es auf der Ebene der Epigenetik, der Verteilung der Hormonrezeptoren auf den Erfolgsorganen, der geschlechtertypischen Vulnerabilität gegenüber bestimmten Darmerregern (Metagenom/Mikrobiom), dem Phänomen des Mikrochimärismus, der X-chromosomalen Polymorphismen, der X-Monosomie und insbesondere der X-Inaktivierung. Das X-Chromosom spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle für die Funktion der Zellen. Im Vergleich zum Y-Chromosom ist das X-Chromosom sehr viel größer und besitzt viel mehr Gene. Die meisten kodieren für immunologisch wirksame Eiweiße und die epigenetische Ausstattung ist viel umfangreicher mit 118 microRNAs vs. 2 auf dem Y-Chromosom. Autosomen haben im Vergleich dazu ca. 40-50 microRNAs.

In der Regel sollte das Phänomen der X-Inaktivierung die weibliche und männliche Genexpression theoretisch wieder ins Gleichgewicht bringen. Dies ist jedoch nicht immer der Fall, da bis zu 15% der X-Chromosom-gebundenen Gene der X-Chromosom-Inaktivierung (XCI) entgehen. Diese Escaper führen bei weiblichen Zellen zum Vorhandensein einer zweiten funktionellen Kopie dieser Gene und zu einem signifikanten Vorteil dadurch, dass Genmutationen ausgeglichen werden können, die zur Krebsentstehung beitragen könnten. Unter den Escaper-Genen gibt es Tumorsuppressoren (ATRX, CNKSR2, DDX3X, KDM5C, KDM6A und MAGEC3), die bei Männern in signifikantem Maße mit Krebs assoziiert sind. Die weiblichen Zellen können somit durch eine zweite „gesunde“ Kopie des Escaper-Gens vor den negativen Auswirkungen der mutierten Kopie geschützt werden (1).

Allerdings hält dieser XCI-vermittelte Schutz nicht ein Leben lang. Ab dem mittleren Alter (ca. 55 Jahre) tritt ein Phänomen der altersbedingten vorzeitigen Inaktivierung eines X-Chromosoms auf. Diese XCI-Verschiebung kann zur Expression schädlicher Allele und damit zu einem erhöhten Morbiditätsrisiko führen. Tatsächlich haben Frauen, die langlebige Eltern haben, eine geringere XCI-Verschiebung und eine geringere Prävalenz mehrerer Krankheiten wie Herz-Kreislauf-, Skelett-, Atemwegs-, neurologische und Krebserkrankungen im Vergleich zu den geborenen Altersgenossinnen von nicht langlebigen Eltern zu entwickeln. Andererseits ist das Vorhandensein von nicht-inaktivierten X-chromosomalen Allelen bei Frauen nicht nur ein Schutz vor Krankheiten, sondern ist auch mit immunologischen Störungen verbunden, einschließlich der Autoimmunerkrankungen (2).

Klinische Relevanz

Von der Kindheit bis ins hohe Alter wirkt das weibliche Immunsystem stärker und effizienter infektiösen und nicht infektiösen Erkrankungen entgegen, einschließlich Krebs (3). Dieser Vorteil bei Frauen kann, wie oben bereits erwähnt, auch nachteilig sein, da die geschlechterabhängige Funktion des Immunsystems zu Autoimmunerkrankungen führen kann. In diesem Zusammenhang wurde die Rolle des Geschlechts mit der PD-1-Modulation auffällig. Bei Patient*innen mit Melanom führte die Hemmung der PD-1/PD-L1-Wechselwirkung zu einer mittleren objektiven Ansprechraten bei Männern von 54,6% und bei Frauen von nur 33,1%. Das mittlere progressionsfreie Überleben war mit 18 Monaten gegenüber 5,5 Monaten signifikant besser bei den Männern (4).

Diese Daten ließen schon vermuten, dass Frauen weniger gut von Checkpoint-Inhibitoren profitieren als Männer. Diese neuen, vielversprechenden Antikörpervermittelten Checkpoint-Inhibitoren werden auch in der nephrologischen und urologischen Onkologie eingesetzt. Im Jahr 2018 wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, die

11.351 Patient*innen mit Melanom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom + Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab) untersuchte. Es wurden 67% Männer und 33% Frauen eingeschlossen. Die Mortalität im Geschlechtervergleich war signifikant unterschiedlich mit einem $p=0,0019$ bei einer Hazard Ratio (HR) von 0,72 (95%-KI: 0,65-0,79) bei den Männern und $HR=0,86$ (95%-KI: 0,79-0,93) bei den Frauen (5).

Aus Sicht der Gendermedizin ist daher zu fordern, dass nicht weiter der Geschlechtsdimorphismus bezüglich der Reaktionen des Immunsystems ignoriert wird und

- alternative Immuntherapie-Strategien abhängig vom Geschlecht entwickelt werden
- eine ausreichende Repräsentanz von Frauen in den Studien gewährleistet wird und
- falsche Schlussfolgerungen aus überwiegend mit Männern erzielten Ergebnissen oder gemischten Gruppen vermieden werden.

Männer und Frauen sollten nicht mehr als Untergruppen in den Studien betrachtet werden, sondern als biologisch unterschiedliche Gruppen. Die Geschlechteraspekte in der Uro-Onkologie betreffen z.B. auch Urothelkarzinome. Frauen leiden sehr viel häufiger unter Harnwegsinfekten, sodass Veränderungen im Urin aus diagnostischer Sicht oft lange Zeit rezidivierenden Harnwegsinfekten zugeordnet werden, wodurch die Krebsdiagnose erst später gestellt wird. Obwohl die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms beim Mann etwa 4-fach höher liegt, ist die Prognose beim Harnblasenkarzinom für die Frau ungünstiger. Möglicherweise liegt der Unterschied zusätzlich im Effekt des Rauchens, da Frauen gegenüber der Noxe Tabak empfindlicher reagieren und aggressivere Tumoren ausbilden. Während strahlentherapeutische Serien einen Nachteil für Patientinnen zeigen, gleichen sich die Ergebnisse von Frauen und Männern in neueren Zystektomie-Studien an. Bei der Harnableitung bestehen jedoch unterschiedliche Bedürfnisse, welche in die urologische Therapieplanung eingehen müssen.

Die beschriebenen biologischen Geschlechtsunterschiede sind letztlich wiederum nur ein Teil der Erklärung für die Geschlechtsunterschiede bei urologischen Erkrankungen, der Tumorentstehung, dem Verlauf und der Prognose. Bis es möglich sein wird, eine vollständig individualisierte Therapie allen Menschen anzubieten, sollte doch jetzt die Beachtung der Geschlechtsunterschiede in die Routine übergehen. Eine Tumorthherapie schließt immer vielfältige therapeutische Ansätze in das Gesamtkonzept ein. Denken Sie an die kulturell bedingten unterschiedlichen Expositionen gegenüber Schadstoffen wie Noxen aus dem Arbeitsumfeld und allen voran der Tabakabusus. Kommunikation im Sinne von „health literacy“ und Zugang zu medizinischer Versorgung sind weitere Themen, mit denen sich die Gendermedizin beschäftigt, um den unterschiedlichen Umgang mit Symptomen zu verstehen, gerade dann, wenn der späte Zeitpunkt der Erstvorstellung in einer ärztlichen Praxis einen Einfluss auf Zeitpunkt der Diagnose, Compliance und letztlich Ergebnis der Therapie haben kann.

Ute Seeland



Dr. Ute Seeland

Institut für Geschlechterforschung
in der Medizin

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Literatur:

(1) Dunford A et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 2017; 49: 10-16.

- (2) Carè A et al. Sex disparity in cancer: roles of microRNAs and related functional players. *Cell Death Differ* 2018; 25: 477-485.
- (3) Klein SL et al. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 626-38.
- (4) Zhou C et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 58457-68.
- (5) Conforti F et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19: 737-746.