

MENOPAUSE

Gynäkologische Malignome und Hormontherapie

Beeinflusst eine Hormontherapie die Prognose von gynäkologischen Malignomen?

Vanadin Seifert-Klauss

Viele Studien weisen darauf hin, dass eine Hormontherapie die Prognose gynäkologischer Malignome beeinflusst, wobei es in den großen Studien primär um die Frage geht, inwieweit eine Hormontherapie die Entstehung gynäkologischer Malignome begünstigt. Der folgende Beitrag widmet sich jedoch gezielt der Frage, wie sich eine Hormontherapie vor bzw. nach der Diagnose eines gynäkologischen Malignoms auf die Prognose der jeweiligen Krebserkrankung auswirkt.

Neben den großen Studien zu Zusammenhängen zwischen Hormontherapie und der Entstehung gynäkologischer Malignome haben kleinere Studien auch untersucht, wie sich eine Hormontherapie vor einer Malignomdiagnose auf die Prognose für die jeweilige Krebserkrankung auswirkt. Für Zervix- und Endometriumkarzinom existieren außerdem Daten zu Hormontherapie nach Diagnosestellung. Daneben beeinflussen Faktoren wie eine vorherige Ovariektomie z. B. das Brustkrebsrisiko.

Hormontherapie nach der Diagnose eines Zervixkarzinoms

Zwar existieren Hinweise darauf, dass Diagnosen eines Adenokarzinoms der Zervix (AIS) unter Hormontherapie häufiger auftreten, für das plattenepitheliale Zervixkarzinom jedoch ist ein hormoneller Einfluss nicht nachgewiesen. Die Inzidenzerhöhung unter hormoneller Kontrazeption ist mehr der Tatsache zuzuschreiben, dass mit Verhütung mehr ungeschützte sexuelle Kontakte stattfinden, die das Risiko einer HPV-Übertragung mit sich bringen. Für die Prognose des Zervixkarzinoms

scheint Hormontherapie keine Rolle zu spielen.

Hormontherapie nach der Diagnose eines Endometriumkarzinoms

Shim et al. zeigten 2014 in einer Metaanalyse, dass nur kombinierte Hormontherapie, nicht jedoch Östrogen-Monotherapie die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs beim Endometriumkarzinom verminderte (3). 896 Überlebende eines Endometriumkarzinoms wurden mit 1.079 Kontrollen verglichen. Dabei wurde für kombinierte Hormontherapie ein Schutz vor Rezidiv errechnet (OR 0,23; 95 % KI 0,08–0,66), für Östrogen allein erstreckte sich das Konfidenzintervall bis 2,10.

Aus dem Langzeit-Follow-up der WHI-Studien wurden 2015 auch Mortalitätsdaten zum Endometriumkarzinom publiziert. Danach traten während der 5-jährigen kombinierten Hormontherapie weniger Karzinome auf als unter Placebo (25 vs. 30; HR = 0,77, 95 % KI = 0,45–1,31), was in der 13-jährigen Follow-up-Phase signifikant wurde (41 vs. 65 Diagnosen; HR = 0,59, 95 % KI = 0,40–0,88, P = 0,008) (4). Die Unterschiede in der Mortalität

über den gesamten Zeitraum (5 Todesfälle durch Endometriumkarzinom nach kombinierter Hormontherapie vs. 11 Todesfälle durch Endometriumkarzinom nach Placebo, HR = 0,42, 95 % KI = 0,15–1,22) erreichten aufgrund der kleinen Zahl keine Signifikanz.

■ Sonderfall Kinderwunsch bei frühem Endometriumkarzinom oder seinen Vorstufen

Zwei japanische Studien haben junge Frauen mit histologisch gesichertem Endometriumkarzinom im Stadium I (G1EA) oder komplexer atypischer Hyperplasie (CAH) mit hochdosiertem Gestagen behandelt (400–600 mg MPA täglich), um noch vorhandenen Kinderwunsch realisieren zu können. Während eines medianen Follow-ups von 39,2 Monaten in der einen Studie waren komplette Remissionen bei 81,8 % der CAH-Patientinnen und 68,8 % der G1EA-Patientinnen berichtet. 5 Patientinnen hatten in dem Zeitraum zusammen 9 Lebendgeburten (1).

Die andere Studie analysierte retrospektiv über durchschnittlich 77,6 Monate das Outcome nach MPA-Therapie zur Fertilitätserhaltung bei 18 Frauen (mittleres Alter 33,6 Jahre) mit atypischen polypoiden Adenomyomen (APA). 4 Patientinnen dieser Gruppe hatten gleichzeitig ein gut differenziertes Endometriumkarzinom, 10 Frauen erhielten nach einem Median von 40,3 Monaten eine Hysterektomie, 4 der 5 Patientinnen mit Kinderwunsch konnten diesen noch verwirklichen. Es gab keine Todesfälle und 38,9 % der Patientinnen hatten nach 5 Jahren (median 60 Monate) kein Anzeichen von Krankheit (2).

Hormontherapie vor der Diagnose eines Ovarialkarzinoms

Hein et al. analysierten retrospektiv 244 postmenopausale Patientinnen im Alter < 75 Jahre, die zwischen 1995 und 2008 an einem epithelia-

len Ovarialkarzinom operiert worden waren und für die Informationen über eine Hormontherapie-Anwendung vor der Diagnose der Erkrankung verfügbar waren (5). Dabei stellten sich die folgenden Zusammenhänge heraus:

- Patientinnen mit vorausgegangener Hormontherapie wiesen zu einem größeren Anteil ein niedrigeres Tumorstadium auf, waren jünger und konnten öfter optimal operiert werden.
- Hormontherapie war mit einem positiven Effekt auf das Überleben assoziiert, speziell in der Untergruppe mit optimalem Debulking. Die Autoren folgerten, dass das Ovarialkarzinom ein hormonell beeinflusster Tumor sei. Eine Korrelation zwischen Hormontherapie und dem progressionsfreien Überleben fand sich nicht.

Perimenopausale Patientinnen wurden in dieser und in vielen anderen Studien nicht von postmenopausalen Patientinnen unterschieden.

Hormontherapie vor der Diagnose eines Mammakarzinoms

Eine retrospektive Analyse zur Auswirkung von Hormontherapie vor Brustkrebsdiagnose auf die Prognose peri- und postmenopausaler Frauen wurde 2011 in der Zeitschrift *Breast* publiziert (6). Dafür waren die Krankheitsverläufe von 1.053 Frauen mit einem invasiven, hormonrezeptorpositiven, nicht metastasierten Mammakarzinom ausgewertet worden, differenziert nach Menopausenstatus und Anwendung oder Nicht-Anwendung von Hormontherapie.

Das mediane Follow-up für alle Patientinnen betrug 88 Monate (7 Jahre, 4 Monate), das mediane Gesamtüberleben lag bei 183 Monaten (15 Jahre, 3 Monate) (95 % KI 157–208 Monate) und die mediane Zeit bis zum Progress der Brustkrebserkrankung war 121 Monate (10 Jahre, 1 Monat) (95 % KI 111–130 Monate).

Eine signifikante Rolle bei der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung spielten bei den Frauen in der Postmenopause die ursprüngliche Tumorgöße (T2 vs. T1 HR 2,03, 95 % KI 1,30–3,16; p=0,002; T3 vs. T1 HR 2,64, 95 % KI 1,35–5,15; p=0,005; T4 vs. T1 HR 4,16, 95 % KI 2,22–7,81; p<0,001), Lymphknotenbefall (HR 1,77, 95 % KI 1,19–2,62; p=0,004), Grading (G2 vs. G1 HR 0,35, 95 % KI 0,15–0,85; p=0,02) und die adjuvante endokrine Therapie (HR 0,53, 95 % KI 0,33–0,87; p=0,01). Die anderen Variablen zeigten keine oder nur Rand-Effekte. In der multivariaten Analyse wurde die Wirkung der Hormontherapie zwar schwächer, zeigte aber immer noch eine Risikoreduktion von HR 0,81, wenn auch nicht signifikant (95 % KI 0,55–1,19; p=0,28).

Bei Frauen in der Perimenopause zeigte sich für Hormontherapie-Anwendung ein gegensätzlicher Trend im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen. In der multivariaten Analyse errechnete sich ein erhöhtes Risiko für einen Progress der Erkrankung mit HR 1,99 (95 % KI 0,57–6,92; p=0,28). Von den Kovariablen erreichte in dieser kleineren Gruppe nur der BMI Signifikanzniveau mit

p=0,006 (HR 1,16, 95 % KI 1,04–1,29). Dies bedeutet nicht, dass hier Tumorgöße, Grading oder endokrine Therapie klinisch weniger relevant waren, durch die kleinere Gruppe ergab sich nur keine statistische Signifikanz.

Abbildung 1 stellt die Unterschiede dar: Frauen ohne vorangegangene Hormontherapie in der Postmenopause hatten einen (nicht-signifikant) kürzeren Zeitabstand bis zu einer Progression der Brustkrebserkrankung im Vergleich zu Hormontherapie-Anwenderinnen. Ähnlich verhielt es sich mit der Gesamtüberlebenszeit. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass unter Hormontherapie mehr Diagnosen in früheren Tumorstadien gestellt wurden, was die Prognose verbessert. In der Gruppe mit Brustkrebsdiagnose in der Perimenopause hingegen war das relative Risiko einer Krankheitsprogression erhöht, wenn Frauen zuvor Hormontherapie verwendet hatten.

Die postmenopausalen Frauen waren bei ihrer Diagnose deutlich älter (65±9 Jahre) als die perimenopausalen Patientinnen Anfang 50. Hormontherapie-Anwenderinnen in der Postmenopause erkrankten jünger

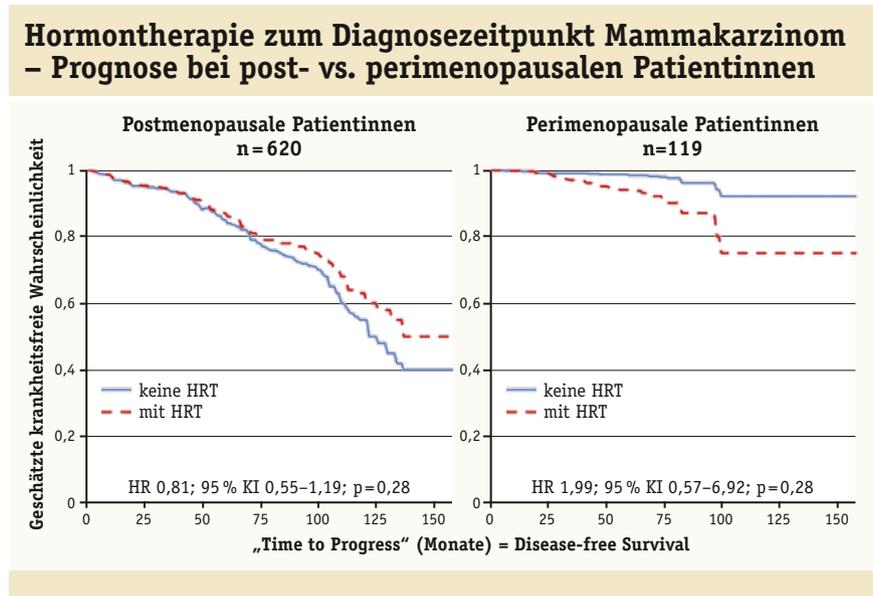


Abb. 1: Relatives Risiko für eine Progression der Brustkrebserkrankung bei Frauen mit Erst-diagnose Mammakarzinom in der Postmenopause gegenüber Diagnose in der Perimenopause, jeweils mit und ohne vorangegangene Hormontherapie (6)

(62±7 Jahre) als Nicht-Anwenderinnen (66±10 Jahre).

WHI-Daten: Gibt es bisher wenig beachtete Einflüsse auf das Brustkrebsrisiko?

Bei einer vergleichenden Betrachtung der Placeboarme beider WHI-Studien finden sich Auffälligkeiten, die das Brustkrebsrisiko unter den beobachteten Frauen betreffen.

In beiden Placebogruppen traten Brustkrebserkrankungen auf. Auffällig ist, dass es bei den Frauen mit einer vorhergehenden Hysterektomie trotz beidseitiger überwiegend (etwa 70%) prämenopausaler Ovariectomie zu mehr Erkrankungsfällen kam (33/10.000/Jahr) als bei den nicht-operierten Frauen im Placeboarm der Studie zu kombinierter Hormontherapie (30/10.000/Jahr) (s. Tab. 1) (7).

Eine prämenopausale Ovariectomie senkt typischerweise das Brustkrebsrisiko um rund 50 % und auch die Mortalität durch Mammakarzinom (8). Rechnerisch hätten deshalb bei Frauen mit Ovariectomien weniger Brustkrebsfälle auftreten müssen als bei den nicht-operierten Frauen. Hier stellt sich die Frage, welche Rolle bei diesen Frauen die vorhergehende Hysterektomie spielte. Wäre die An-

zahl der Brustkrebsfälle unter den Frauen mit Hysterektomie noch höher gewesen (etwa 37,5/10.000/Jahr), wenn nicht so viele eine Ovariectomie erhalten hätten?

Hysterektomie-Indikation und Brustkrebsrisiko

Sind möglicherweise die gleichen Ursachen, die zur Indikation für eine Hysterektomie führen, auch mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert? Dieser Frage wurde mit Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko bereits nachgegangen und die Antwort lautete: Nicht die Hysterektomie als solche erhöht die Risiken dieser Frauen, sondern die Patientinnen mit einer Indikation zur Hysterektomie bringen zum Teil ein Risikoprofil mit, das möglicherweise stärker beachtet werden sollte (9). Blutungsstörungen und Adenomyosis sind oft Ausdruck einer unopponierten Östrogendominanz, nicht selten mit weiteren Symptomen wie Schlafstörungen, erheblichem Stress, Bluthochdruck, Übergewicht usw.

Wird in dieser Situation die Blutungsquelle entfernt, so mag das kurzfristig für Erleichterung sorgen. Langfristig jedoch könnte der Effekt vergleichbar sein mit einem roten Alarmlämpchen, das entfernt wird,

anstatt die Ursache des Alarms zu suchen.

Exkurs: Was passiert auf Enzym- und Rezeptorebene?

Hinter den Beobachtungen zu den Zusammenhängen zwischen Brustkrebsrisiko und Hormontherapie steht eine Reihe interessanter, biochemischer Wirkmechanismen:

- FSH stimuliert die Aktivität des Enzyms Aromatase. Aromatase erhöht die Produktion von Konzentration von Estradiol und Estron, die ihrerseits stimulierend auf hormonabhängige Brustkrebs-Tumoren wirken (10).
- FSH wirkt zudem auf die Endothelzellen in tumornahen Blutgefäßen, denn sie exprimieren FSH-Rezeptoren. Endothelzellen, die weiter entfernt von Tumoren sind, oder in entzündlichen Geweben, tun dies hingegen nicht (11).
- Außerdem erhöhen Androgene das Brustkrebsrisiko (12). Eine beidseitige Ovariectomie senkt also neben der Östrogen- auch die Androgenkonzentration, da etwa die Hälfte der weiblichen Testosteronmenge in den Ovarien gebildet wird (8).

Obwohl FSH nach einer beidseitigen Ovariectomie in der Prämenopause akut ansteigt, kommt es, wie aus der Reproduktionsmedizin bekannt ist, bei etlichen Frauen schon viele Jahre vor der Menopause zu FSH-Erhöhungen in der frühen Follikelphase. Obwohl in der Perimenopause das steigende FSH im Rahmen dieser endogenen Überstimulation oft auch von deutlich erhöhten Östrogenspiegeln gefolgt wird, wissen wir selten von diesen Folgen, da Hormonbestimmungen meist in der ersten Zykluswoche durchgeführt werden. Hypermenorrhöen, ebenso wie eine neu auftretende Adenomyosis, können klinische Zeichen sein.

Androgenerniedrigung über viele Jahre könnte potenziell ein Schutzfaktor sein. In einer Fall-Kontroll-Studie hatten postmenopausale Frauen mit hö-

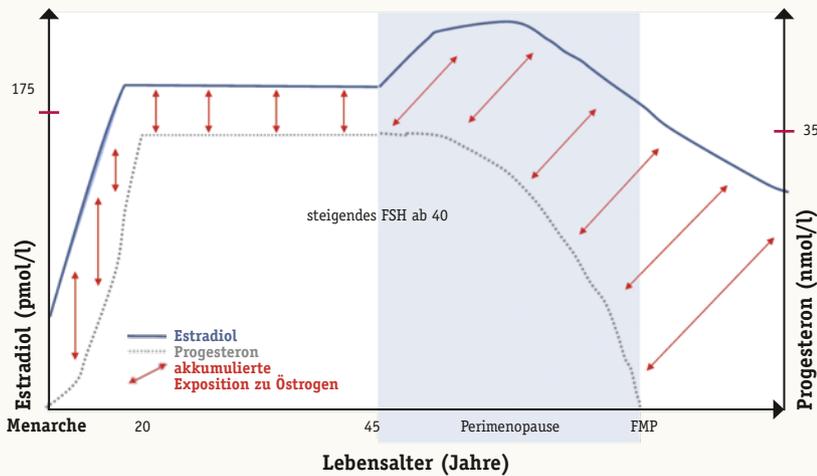
Hysterektomie, Ovariectomie, Hormontherapie und Brustkrebsrisiko: Daten aus der WHI-Studie

	Nach Hysterektomie mittlere Studiendauer 6,8 Jahre		Natürliche Menopause mittlere Studiendauer 5,2 Jahre	
	Anteil beidseitige Ovariectomien	42 %	39,5 %	-/-
Hormontherapie-Setting	Placebo	Mono- therapie konjugierte, equine Östro- gene	Placebo	Kombi- therapie konjugierte, equine Östro- gene mit MPA ¹
Ereignisrate bis Studienende (je 10.000 je Jahr)	33	26	30	38

¹ MPA: Medroxyprogesteronacetat; nach (7)

Tab. 1: WHI-Studie – Vergleich der Studien und Studienarme im Hinblick auf Ovariectomien, Hysterektomien, Hormontherapie und Brustkrebs-Ereignisse.

Perimenopause als Risikofenster für Mammakarzinom?



FMP = final menstruation period; Schema adaptiert, nach (13)

Abb. 2: Die Phase vor der Menopause geht oft mit deutlich höheren Östrogenspiegeln einher als die Jahre zuvor. Bedeutet dies, dass die Perimenopause ein Risikofenster für das Mammakarzinom darstellt?

heren Testosteronwerten eine höhere Wahrscheinlichkeit für Brustkrebs (OR = 2,27, 95 % KI 1,35–3,81), $P(\text{trend}) = 0,002$). Die Bedeutung des Androgenrezeptors bei Mammakarzinom und seine mögliche Blockade ist gerade Gegenstand vieler Studien.

Risikofenster Perimenopause?

Während der Prä- und Perimenopause könnte das Zusammenwirken verschiedener hormoneller Veränderungen zu einem besonderen Risikofenster für Brustkrebs beitragen.

Hale et al. haben 2002 diese Hypothese für endometriale Veränderungen im renommierten *Journal of Endocrinology and Metabolism* (JCEM) publiziert (13). Abbildung 2 ist eine Adaptation nach dieser Arbeit und illustriert, dass die Phase vor der Menopause oft mit deutlich höheren Östrogenspiegeln einhergeht als die Jahre zuvor.

Bereits nach dem 40. Lebensjahr, manchmal schon früher, steigt die Menge des FSH. Gleichzeitig erreicht die Östrogenproduktion in dieser Lebensphase bei vielen Frauen ihren Höchststand (s. Abb. 2), wohingegen die Rate an Ovulationen von etwa

60 % auf 5 % im letzten halben Jahr vor der Menopause zurückgeht. Damit sinkt auch die Menge des Progesterons, das nur nach Ovulationen in hundertfach höheren Mengen als Östrogen produziert wird und die proliferative Wirkung des Östrogens bremst sowie differenzierend wirkt (14).

Fazit

Viele Studien weisen darauf hin, dass eine Hormontherapie die Prognose gynäkologischer Malignome beeinflusst. Insbesondere bei Mammakarzinom spielt auch der Zeitraum des Beginns der Hormontherapie eine Rolle, ebenso wirken möglicherweise endokrine Faktoren, die bereits prä- und perimenopausal häufig sind. Angesichts der Tatsache, dass 30 % aller Brustkrebs-Erkrankungen vor dem Alter von 55 Jahren auftreten, verdienen diese Faktoren Beachtung.

Leider wird in vielen Studien stärker die angewendete Medikation betrachtet und weniger Sorgfalt auf die Charakterisierung des menopausalen Stadiums der Patientinnen verwendet. Dennoch ist unter Onkologen inzwischen akzeptiert, dass Frauen unter 55 Jahren nicht mit Aromatase-Inhibitoren ohne GnRH-Zusatz

behandelt werden, da ihr Effekt auf das FSH sonst perimenopausal noch zu einer Erhöhung der ovariellen Östrogenproduktion führen kann, deren Wirkung anders als bei Tamoxifen nicht durch Blockade des Östrogenrezeptors abgefangen werden kann.

Bei der Interpretation von Studien zu Risiken durch Gestagene und Östrogene müssen stärker die zugrundeliegenden Faktoren wie Hypermenorrhoe, Endometriose, Adenomyosis und endometriale Hyperplasien betrachtet werden, die in der Perimenopause zur Wahl einer gestagenbetonten Hormontherapie führen.

Angesichts der WHI-Plazebo-Daten mit einem um 10 % höheren Brustkrebsrisiko bei Frauen nach Hysterektomie (trotz hoher Rate an Ovariektomien) verglichen mit nicht-operierten Patientinnen stellt sich die Frage, ob die Ursachen für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen mit einer Indikation zur Hysterektomie eine besondere Beachtung dieser Patientinnengruppe sinnvoll erscheinen lässt.

Literatur

Bei der Autorin oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Nach einem Vortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft (DMG) am 17. November 2017.



Autoren

Prof. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
vanadin.seifert-klauss@tum.de

Literatur

1. Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I et al.: Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jan; 291(1): 151–7.
2. Nomura H, Sugiyama Y, Tanigawa T et al.: Long-term outcomes of fertility-sparing treatment of atypical polypoid adenomyoma with medroxyprogesterone acetate. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jan; 293(1): 177–81.
3. Shim SH, Lee SJ, Kim SN: Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 50, 1628–37.
4. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE et al.: Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Dec 14; 108(3) djv350: 1–10.
5. Hein A et al.: Hormone replacement therapy and prognosis in ovarian cancer patients. *Eur J Cancer Prev.* 2013 Jan; 22(1): 52–8.
6. Baumgärtner AK, Häusler A, Seifert-Klauss V, Schuster T, Schwarz-Boeger U, Kiechle M: Breast cancer after hormone replacement therapy – does prognosis differ in perimenopausal and postmenopausal women? *Breast.* 2011 Oct; 20(5): 448–54.
7. Kiechle M, Seifert-Klauss V: Neue Erkenntnisse zur Hormonersatztherapie. *Bayerisches Arzteblatt.* 2006 (11): 542–6.
8. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M: The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer – a population-based data linkage study. *Int J Cancer.* 2014 May 1; 134(9): 2211–22.
9. Howard BV, Kuller L, Langer R, Manson JE, Allen C, Assaf A, Cochrane BB, Larson JC, Lasser N, Rainford M, Van Horn L, Stefanick ML, Trevisan M; Women's Health Initiative: Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation.* 2005 Mar 29; 111(12): 1462–70
10. Erickson GF, Hsueh AJ: Stimulation of aromatase activity by follicle stimulating hormone in rat granulosa cells in vivo and in vitro. *Endocrinology.* 1978 Apr; 102(4): 1275–82.
11. Radu A et al.: Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21; 363(17): 1621–30.
12. James RE et al.: Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Oct; 4(10): 1626–35.
13. Hale et al.: Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal „window of risk," and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan; 87(1): 3–15.
14. Prior JC: Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews.* 1998; 19(4): 397–428.