

HORMONERSATZTHERAPIE UND MALIGNOMRISIKO

Dr. med. Nele Freerksen-Kirschner
Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin
Uniklinik RWTH Aachen

VNR: 2760909013179920014 | Gültigkeit: 01.03.2024 – 01.03.2025

1 EINLEITUNG

Bedingt durch eine Erschöpfung der Follikelreserve und folglich der Ovarialfunktion tritt bei Frauen in einem durchschnittlichen Alter von ca. 51 Jahren die Menopause, d. h. die letzte spontane Menstruation, ein [Kuhl 2003, Krause et al. 2020]. Dies betrifft pro Jahr etwa 450.000 Frauen in Deutschland und etwa 25 Mio. Frauen weltweit [Hill 1996, Regidor 2014].

Während der Perimenopause, d. h. dem Zeitraum zwischen dem Beginn unregelmäßiger Zyklen und der Bestätigung der Menopause nach zwölfmonatiger Amenorrhö, verändert sich die Produktion von Gonadotropinen und weiblichen Sexualhormonen und es kommt zunächst zu einer zunehmenden Corpus-luteum-Insuffizienz. Mit Fortschreiten der Perimenopause tritt dann ein fortschreitender Östrogenmangel ein, welcher mit zahlreichen klimakterischen Symptomen verbunden sein kann. Typische Beschwerden sind vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, urogenitale Symptome, wie atrophische Veränderungen des Vaginalepithels und des Harntraktes verbunden mit Dyspareunie und Harninkontinenz, psychische Beschwerden, wie Stimmungslabilität und depressive Verstimmungen, sowie sexuelle Probleme und Schlafstörungen [Kuhl 2003].

Diese Symptome können die Lebensqualität der betroffenen Frauen stark beeinträchtigen und zu Einschränkungen in Beruf und Alltag führen. Mithilfe einer Hormonersatztherapie (HRT) ist es möglich, die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Bei der Beratung und der Nutzen-Risiko-Abwägung einer HRT ist jedoch zu bedenken, dass die Behandlung mit exogenen Hormonen das Risiko für sexualhormonabhängige Erkrankungen, darunter auch Malignome, beeinflussen kann. Das Sicherheitsprofil der HRT ist insbesondere zu Beginn der 2000er-Jahre in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt, als unter großem medialem Interesse eine Studie der US-amerikanischen *Women's Health Initiative* (WHI-Studie) aufgrund einer unerwartet hohen Anzahl von Brustkrebsfällen vorzeitig beendet wurde [Rossouw et al. 2002]. Inzwischen liegen differenziertere Langzeitanalysen der WHI-Studie sowie zahlreiche weitere Studien vor, welche als Evidenz bei der Nutzen-Risiko-Beurteilung einer HRT herangezogen werden. Ziel der vorliegenden CME-Fortbildung ist es, einen Überblick über den aktuellen Kenntnisstand zum Einfluss der HRT auf das Malignomrisiko hinsichtlich Mamma-, Ovarial-, Endometrium- und Kolorektalkarzinom zu geben.

2 HRT IM ÜBERBLICK

Gemäß der S3-Leitlinie zu Diagnose und Interventionen der Peri- und Postmenopause der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG) ist bei der HRT die Behandlung der Symptome, nicht jedoch die Wiederherstellung der physiologischen Situation das angestrebte Ziel. Dabei stellt die Behandlung mit Östrogenen die Basis der Therapie dar. Während eine Östrogenmonotherapie (ET) lediglich bei hysterektomierten Frauen infrage kommt, ist bei Frauen mit Uterus ein Gestagenzusatz zur Vermeidung einer Östrogen-bedingten Endometriumproliferation erforderlich [DGGG et al. 2020]. Diese Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie (EPT) kann als sequenziell-kombinierte oder kontinuierlich-kombinierte Variante angewendet werden. Erstere setzt sich aus einer kontinuierlichen Östrogenbehandlung mit sequenziellen Gestagenphasen von 10- bis 14-tägiger Dauer zusammen und wird vorrangig bei einem Beginn der HRT während der Peri- oder frühen Postmenopause eingesetzt. Wird die HRT in der Postmenopause begonnen, kommt bevorzugt das kontinuierlich-kombinierte Schema zum Einsatz, bei dem sowohl Östrogene als auch Gestagene ohne Unterbrechung angewendet werden [Mueck und Seeger 2011].

Östrogene Wirkstoffe, die in Deutschland für die HRT zugelassen sind, umfassen die physiologisch gebildeten Östrogene Östradiol (E2) und Östriol (E3), das im Körper zu E2 und Valeriansäure metabolisierte Prodrug E2-Valerat sowie die konjugierten equinen Östrogene (CEE) [DGGG et al. 2020]. Hierbei handelt es sich um ein aus Stutenurin extrahiertes Steroidgemisch, das aus mindestens zehn Komponenten besteht [Mueck und Seeger 2011]. Die Östrogene sind in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar, sodass zwischen einer systemischen und einer vaginal-topischen Anwendung gewählt werden kann. Neben der oralen Einnahme ist für die systemische Gabe auch eine transdermale Applikation mittels Pflaster, Gel oder Spray möglich. Für die vaginale Anwendung stehen Cremes, Salben, Tabletten, Ovula oder Vaginalzäpfchen [DGGG et al. 2020] ebenso wie ein Vaginalinsert zur Verfügung.

Zu den gestagenen Wirkstoffen der HRT gehören Progesteron und Progesteron-Derivate, 19-Nortestosteron-Derivate sowie ein 17-Spironolakton-Derivat, welche als orale oder transdermale Darreichungsformen angeboten werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der in Deutschland zur HRT zugelassenen und vertriebenen Gestagene; modifiziert nach [Rote Liste 2023].

Darreichungsform und Wirkstoffgruppe	Gestagen
Orale Progesteron-Derivate	Progesteron
	Medroxyprogesteronacetat (MPA) ^a
	Medrogeston ^a
	Dydrogesteron
	Cyproteronacetat ^a
	Chlormadinonacetat ^b
Orale 19-Nortestosteron-Derivate	Norethisteronacetat ^a
	Norethisteron ^a
	Levonorgestrel ^a
	Dienogest ^a
Orale 17-Spironolakton-Derivate	Drospirenon ^a
Transdermale 19-Nortestosteron-Derivate	Levonorgestrel ^a

^aNur in kontinuierlich-kombinierten Präparaten verfügbar. ^bNur als Monopräparat verfügbar.

Alternativ zu einer EPT kann auch Tibolon für die HRT eingesetzt werden. Dieser Wirkstoff wird oral verabreicht und besitzt sowohl östrogene und gestagene als auch androgene Aktivität [DGGG et al. 2020].

Für die EPT- und ET-haltigen Varianten der HRT wurde die Wirksamkeit in Bezug auf die Behandlung von Hitzewallungen gezeigt. Hitzewallungen betreffen bis zu 85 % aller Frauen im Klimakterium und gehören somit zu den häufigsten klimakterischen Beschwerden [Santoro et al. 2015]. Die HRT ist diesbezüglich nichthormonalen Therapien überlegen. Daneben können auch weitere belastende Symptome

mithilfe der HRT gelindert und die Lebensqualität verbessert werden [Lobo 2017]. Nicht zuletzt können postmenopausale Frauen auch von der präventiven Wirkung einer HRT in Bezug auf die Entwicklung einer Osteoporose profitieren, welche eine häufige Langzeitfolge der hormonellen Umstellung ist. So ist die HRT durch ihren positiven Effekt auf die Knochendichte mit einer signifikanten Reduktion des Osteoporose-bedingten Frakturrisikos verbunden [Wells et al. 2002, Zhu et al. 2016]. Diese Vorteile einer HRT sind mit potenziellen Risiken abzuwägen und sollten individuell mit der Patientin in einem Beratungsgespräch analysiert werden.

3 HRT UND MAMMAKARZINOM

3.1 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN DES MAMMAKARZINOMS

Laut der globalen Krebsstatistik hat das Mammakarzinom mit einem Anteil von 11,7 % aller weltweiten Krebsfälle im Jahr 2020 den Lungenkrebs (11,4 %) als häufigste Krebsart abgelöst. Zudem ist das Mammakarzinom weltweit die häufigste krebserkrankte Todesursache bei Frauen [Sung et al. 2021]. In Deutschland betrug die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2019 71.375; dies entspricht einer Inzidenzrate von 115 Erkrankungen pro

100.000 Frauen. Daraus lässt sich ableiten, dass statistisch etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt. Abbildung 1 zeigt die altersabhängigen Inzidenzraten der in dieser CME-Fortbildung diskutierten Krebsarten. Beim Mammakarzinom steigt die Inzidenzrate mit dem Alter an und erreicht mit ca. 380 Erkrankungen pro 100.000 Frauen ihren Höhepunkt in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen. Die Mortalitätsrate ist dank einer Verbesserung der Therapiemöglichkeiten seit etwa 20 Jahren kontinuierlich rückläufig [Zentrum für Krebsregisterdaten 2022a].

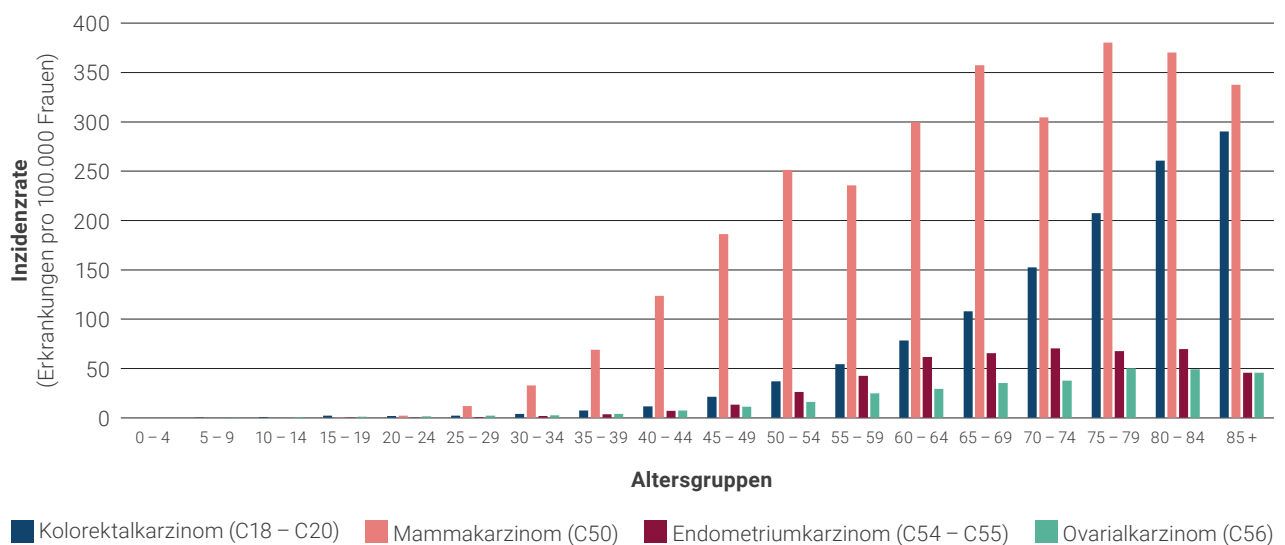


Abbildung 1: Inzidenzraten (Jahr 2019) verschiedener Malignome bei Frauen in Abhängigkeit der Altersgruppe; modifiziert nach [Zentrum für Krebsregisterdaten 2022b].

Zu den wichtigsten Risikofaktoren, die mit einer Brustkrebserkrankung assoziiert sind, gehören genetische und hormonelle Faktoren. So sind Keimbahnmutationen in *BRCA1*-, *BRCA2*-, *PALB2*- oder *RAD51*-Genen mit einem hohen Risiko verbunden, ein Mammakarzinom zu entwickeln. Ein mittleres Risiko stellen Keimbahnmutationen u. a. in *STK11*-, *ATM*-, *PTEN*- und *CHEK2*-Genen dar. Darüber hinaus ist ein familiär gehäuftes Auftreten von Mamma- oder Ovarialkarzinomen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden. Als hormonelle Risikofaktoren wurden eine frühe Menarche, eine späte Menopause, späte oder keine Gravidität sowie Adipositas bzw. postmenopausale Gewichtszunahme identifiziert [Onkopedia 2018]. Sowohl Östrogen als auch Progesteron können durch Bindung an den jeweiligen Hormonrezeptor die Proliferation von Brustkrebszellen beeinflussen. Da die Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms für die Therapiewahl relevant ist, ist die Abklärung des Hormonrezeptorstatus Teil der Primärdiagnostik invasiver Karzinome. Etwa 75 % der Mammakarzinome werden als Östrogenrezeptor-positiv eingestuft [ONKO Internetportal 2022].

3.2 HRT UND MAMMAKARZINOMRISIKO

Ob und in welchem Ausmaß die HRT das Risiko eines Mammakarzinoms beeinflusst, ist von der Art der Therapie (EPT vs. ET) und der Darreichungsform (systemisch vs. vaginal) abhängig. Zunächst ist hier die bereits erwähnte WHI-Studie zu nennen, welche Nutzen und Risiken einer HRT mit CEE mit oder ohne Medroxyprogesteronacetat (MPA) bei postmenopausalen Frauen in den USA untersuchte. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit und primärer Sicherheitsendpunkt war die Häufigkeit invasiver Mammakarzinome. Der Studienarm zur EPT rekrutierte 16.608 Frauen zwischen 50 und 79 Jahren mit intaktem Uterus, die 1:1 auf CEE plus MPA oder Placebo randomisiert wurden. Nach einem medianen Follow-up von 5,6 Jahren wurde der Studienarm im Jahr 2002 vorzeitig beendet. Während der Interventionsphase traten 206 Brustkrebsfälle unter CEE plus MPA auf, im Vergleich zu 155 Fällen unter Placebo. Daraus ergab sich eine *Hazard Ratio* (HR) von 1,24. In absoluten Zahlen

traten unter der HRT neun zusätzliche Brustkrebsfälle pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr auf [Manson et al. 2013]. Inzwischen liegen Daten der WHI-Studienteilnehmerinnen mit einem medianen kumulativen Follow-up von bis zu 20 Jahren vor. Diese bestätigen eine leicht erhöhte Brustkrebsinzidenz in der EPT-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Einbeziehung der gesamten Studienpopulation (584 vs. 447 Fälle; HR: 1,28) sowie bei spezifischer Auswertung der 50- bis 59-jährigen Teilnehmerinnen, bei denen die Anwendung der HRT in engem zeitlichem Kontext zum Eintritt der Menopause stand. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Brustkrebsmortalität zeigte sich hingegen nicht [Chlebowski et al. 2020, Prentice et al. 2021]. Eine Analyse, die den Einfluss des Startzeitpunktes der HRT in Bezug auf den Eintritt der Menopause untersuchte und dazu die Daten der klinischen WHI-Studie sowie einer WHI-Beobachtungsstudie nutzte, kam zu dem Ergebnis, dass Frauen mit frühzeitigem Beginn der EPT gegenüber Frauen mit einem späteren Beginn eine tendenziell erhöhte HR aufwiesen [Prentice et al. 2009].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam die *Million Women Study*, eine britische populationsbasierte Kohortenstudie, welche die Effekte unterschiedlicher Arten der HRT auf das Mammakarzinomrisiko untersuchte. Zwischen 1996 und 2001 wurden mehr als 1 Mio. Frauen im Alter von 50 – 64 Jahren rekrutiert, wovon die Hälfte zuvor oder aktuell eine HRT durchgeführt hatte bzw. durchführte. Frauen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine HRT anwendeten, wiesen ein etwas größeres Brustkrebsrisiko auf als solche, die nie eine HRT genutzt hatten (Relatives Risiko [RR]: 1,66). In der EPT-Gruppe war dieser Effekt deutlich stärker als bei anderen Formen der HRT. Eine HRT-Anwendung in der Vergangenheit war hingegen nicht mit einer Risikoerhöhung verbunden [Beral 2003]. Eine spätere Analyse zeigte ähnlich zur WHI-Studie, dass die Risikoerhöhung bei einem Beginn der EPT innerhalb von fünf Jahren nach der Menopause signifikant größer war (RR: 2,04), als wenn die Behandlung später als fünf Jahre nach der Menopause begonnen wurde (RR: 1,53) [Beral et al. 2011].

In einer Analyse von 78.353 postmenopausalen Frauen der französischen E3N-Kohorte, die 3.678 diagnostizierte invasive Mammakarzinome einschloss, war eine

aktuelle EPT-Langzeitanwendung über mehr als fünf Jahre mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos verbunden. Nach dem Absetzen der HRT ging die Risikoerhöhung zurück, erreichte jedoch nicht mehr das Niveau von Nicht-Anwenderinnen [Fournier et al. 2014b].

Generell wird heute eine Erhöhung des Risikos ab einer EPT-Anwendungsdauer von fünf Jahren angenommen; jedoch zeigte eine jüngere Metaanalyse, dass bereits bei einer Anwendungsdauer von 1 – 4 Jahren (Median: 3 Jahre) das Erkrankungsrisiko ansteigt. Darüber hinaus war die kontinuierlich-kombinierte EPT mit einem größeren Risiko verbunden als die sequenziell-kombinierte Variante. In absoluten Zahlen ist demnach ab einem Alter von 50 Jahren nach einer fünfjährigen Anwendungsdauer einer sequenziell-kombinierten HRT für einen Folgezeitraum von 20 Jahren mit 14 zusätzlichen Brustkrebsfällen pro 1.000 Frauen zu rechnen; bei einer kontinuierlich-kombinierten HRT sind es 20 zusätzliche Fälle [Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019].

Insgesamt zeigte somit eine Reihe von Studien, dass das Mammakarzinomrisiko unter einer EPT steigen kann. Dabei scheint eine EPT mit Progesteron eine geringere Steigerung des Erkrankungsrisikos zu bewirken als die Kombination mit anderen Gestagenen, aber der proliferationshemmende Effekt auf das Endometrium ist bei Progesteron ebenfalls geringer [Cordina-Duverger et al. 2013].

Erkenntnisse zum Einfluss der ET auf das Mammakarzinomrisiko lieferte der zweite WHI-Studienarm, bei dem 10.739 hysterektomierte Frauen im Alter von 50 – 79 Jahren eingeschlossen und 1:1 auf eine CEE-Monotherapie oder Placebo randomisiert wurden. Im Jahr 2004 wurde dieser Studienarm nach einem durchschnittlichen Follow-up von 7,2 Jahren aufgrund einer erhöhten Schlaganfallinzidenz in der Interventionsgruppe vorzeitig beendet. Zu diesem Zeitpunkt

wurde ein Trend zu einem reduzierten Mammakarzinomrisiko unter ET-Anwendung gegenüber Placebo berichtet [Anderson et al. 2004]. Die Reanalyse nach einem medianen kumulativen Follow-up von 20 Jahren zeigte für ET-Anwenderinnen ein signifikant reduziertes Erkrankungsrisiko (238 vs. 296 Fälle, HR: 0,78) sowie eine signifikant geringere Brustkrebsmortalität [Chlebowski et al. 2020]. Die Risikoreduktion wurde auch bei einer spezifischen Analyse von Frauen beobachtet, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 50 – 59 Jahre alt waren [Prentice et al. 2021].

In weiteren randomisierten kontrollierten Studien wurde bei kleineren Studienpopulationen und kürzeren Anwendungszeiten eine solche Senkung des Erkrankungsrisikos allerdings nicht beobachtet [Cherry et al. 2002, Hodis et al. 2001, Viscoli et al. 2001]. Die bereits oben erwähnte Metaanalyse kam wiederum zu dem Ergebnis, dass bereits eine aktuelle ET-Anwendung über zwölf Monate mit einer leichten Erhöhung des Mammakarzinomrisikos verbunden war. Die Risikoerhöhung stieg mit zunehmender Anwendungsdauer auf ein RR von 1,33 bei einer Dauer von 5 – 14 Jahren [Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019]. Auf dieser Datengrundlage ist somit keine zuverlässige Aussage zum direkten Effekt der ET auf das Erkrankungsrisiko möglich, aber alle Studien zeigten ein geringeres Risiko bei Anwendung einer ET im Vergleich zur EPT.

Bei einer Einschätzung der Auswirkungen von EPT und ET auf das Mammakarzinomrisiko sollte ein Vergleich mit anderen, beeinflussbaren Lebensstilfaktoren nicht außer Acht gelassen werden. So ist die absolute Risikoerhöhung, d. h. die zu erwartende zusätzliche Anzahl an Brustkrebsfällen pro 1.000 Frauen im Alter von 50 – 59 Jahren, bei einer EPT-Anwendung über fünf Jahre ähnlich wie bei Frauen, die rauchen oder zwei Einheiten Alkohol pro Tag konsumieren und deutlich geringer als bei Frauen mit Übergewicht/Adipositas (Abbildung 2) [British Menopause Society 2023].

BERECHNETE ANZAHL AN FRAUEN IM ALTER VON 50 – 59 JAHREN, DIE INNERHALB VON FÜNF JAHREN EIN MAMMAKARZINOM ENTWICKELN

In der Allgemeinbevölkerung werden **23 Brustkrebsfälle pro 1.000 Frauen** diagnostiziert.



+4 zusätzliche Fälle sind bei **Anwendung einer EPT** zu erwarten.



-4 Fälle weniger sind bei Anwendung einer ET zu erwarten.



+5 zusätzliche Fälle sind bei Frauen zu erwarten, die **zwei oder mehr Einheiten Alkohol pro Tag** trinken.



+3 zusätzliche Fälle sind bei Frauen zu erwarten, die **rauchen**.



+24 zusätzliche Fälle sind bei Frauen mit **Übergewicht oder Adipositas (BMI ≥ 30)** zu erwarten.



-7 Fälle weniger sind bei Frauen zu erwarten, die **mind. 2,5 Stunden pro Woche moderaten Sport** ausüben.



Abbildung 2: Einfluss der Hormonersatztherapie auf das Mammakarzinomrisiko im Vergleich zu anderen Lebensstilfaktoren; modifiziert nach [British Menopause Society 2017].

BMI: Body-Mass-Index, ET: Östrogen-Monotherapie, EPT: Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie

Die **S3-Leitlinie** kommt zu dem Schluss, dass die HRT (EPT und ET) zu einer geringen oder keiner Erhöhung des Mammakarzinomrisikos führt, was in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen werden muss und worüber die Patientinnen aufgeklärt werden sollen. Dabei bestimmen die Zusammensetzung der HRT sowie die Behandlungsdauer die potenzielle Risikoerhö-
hung, welche sich nach dem Absetzen der Behandlung wieder reduziert [DGGG et al. 2020].



Die vaginale ET kann zwar einen Anstieg der systemisch wirksamen Östrogenspiegel bewirken, doch ob dies zu einem erhöhten Mammakarzinomrisiko führt, ist derzeit unklar [Moegele et al. 2012]. Da jedoch bereits

eine ultraniedrig dosierte vaginale ET gute Behandlungsergebnisse erzielt, gilt es als unwahrscheinlich, dass in dieser Dosierung ein Effekt auf das Mammakarzinomrisiko besteht [DGGG et al. 2020].

Ob Tibolon das Risiko für die Entstehung von Mammakarzinomen beeinflusst, ist bei der derzeitigen Datenlage ebenfalls nicht eindeutig feststellbar. In der *Million Women Study* war die aktuelle Anwendung von Tibolon mit einer leichten Risikoerhöhung (RR: 1,45) gegenüber Nicht-Anwenderinnen verbunden, die jedoch weniger stark ausgeprägt war als bei EPT-Anwenderinnen [Beral 2003]. Eine Cochrane-Analyse fand unter Berücksichtigung von vier randomisierten klinischen Studien wiederum keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos zwischen Tibolon und Placebo [Formoso et al. 2016].

Frauen, die aufgrund einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs aufweisen, stellen eine besondere Patientinnengruppe dar. Gemäß der Leitlinie zum Mammakarzinom kann bei diesen Frauen als prophylaktische Maßnahme die bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) eingesetzt werden, um das Erkrankungsrisiko zu reduzieren. Wird die BSO wie empfohlen um das 40. Lebensjahr sowie nach abgeschlossener Familienplanung, also bei noch prämenopausalen Frauen durchgeführt, so kann es wiederum zu einem schnellen Auftreten klimakterischer Symptome kommen. Eine HRT ist anschließend aufgrund des vorzeitigen Östrogenmangels bis zum durchschnittlichen Menopausenalter, also bis zum Alter von ca. 50 – 51 Jahren, indiziert [DKG und DGGG 2017]. Es gibt starke Evidenz dafür, dass sich die kurzfristige Anwendung einer HRT bei Patientinnen mit *BRCA1*-Mutation nicht negativ auf den prophylaktischen Effekt – d. h. die Reduktion des Brustkrebsrisikos – der BSO auswirkt. Für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen liegen derzeit noch wenige Daten vor [Loizzi et al. 2023].

3.3 HRT NACH MAMMAKARZINOM

Ob eine HRT einen Effekt auf das Rezidivrisiko des Mammakarzinoms ausübt, wurde u. a. in einer Metaanalyse von Mudhune et al. untersucht. Während die Auswertung von fünf Beobachtungsstudien keine eindeutigen Ergebnisse lieferte, ergab die Analyse von vier randomisierten kontrollierten Studien eine Erhöhung des Rezidivrisikos ($n = 4.108$, RR: 1,46), die in absoluten Zahlen einem Unterschied von 53 zusätzlichen Rezidiven pro 1.000 HRT-Anwenderinnen gegenüber Nicht-Anwenderinnen entsprach [Mudhune et al. 2019]. Beispiel für eine klinische Studie, die eine deutliche Steigerung des Rezidivrisikos durch die HRT zeigte, ist die skandinavische unverblindete HABITS-Studie, in der 434 Frauen auf eine HRT bzw. die beste nichthormonelle Behandlungsmethode randomisiert wurden. Die Studie wurde vorzeitig beendet als nach einem medianen Follow-up von 2,1 Jahren bei 26 Frauen der HRT-Gruppe im Vergleich zu sieben Frauen in der Kontrollgruppe ein Rezidiv aufgetreten war [Holmberg und Anderson 2004]. Auch nach einem medianen Follow-up von vier Jahren blieb das Rezidivrisiko bei HRT-Anwenderinnen signifikant erhöht [Holmberg et al. 2008]. Dennoch gilt die Aussagekraft dieser Studie aufgrund der Größe der Studienpopulation als begrenzt.

Dass auch die Anwendung von Tibolon nach einem operativ behandelten Mammakarzinom mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist, zeigte die doppelblinde, Placebo-kontrollierte LIBERATE-Studie, die 3.158 Frauen einschloss. Nach einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren war bei 15,2 % der Patientinnen in der Tibolon-Gruppe und 10,7 % in der Placebo-Gruppe ein Rezidiv aufgetreten [Kenemans et al. 2009].

In der **S3-Leitlinie** wird aus der vorliegenden Evidenz geschlussfolgert, dass eine HRT das Rezidivrisiko nach einem behandelten Mammakarzinom steigern kann und nicht durchgeführt werden soll. Nur in Einzelfällen nach Versagen nichthormonaler Therapien und einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität kann eine HRT in Betracht gezogen werden [DGGG et al. 2020].



Bei Patientinnen unter adjuvanter endokriner Therapie zur Behandlung eines Mammakarzinoms besteht häufig ein durch Vaginalatrophie verursachter hoher Leidensdruck mit Einschränkung der Lebensqualität. Diese Frauen wenden sechsmal häufiger eine vaginale ET als eine systemische HRT an. Jedoch kann die vaginale ET trotz der lokalen Anwendung nicht als zwingend sicherer angesehen werden [DGGG et al. 2020]. Insbesondere bei ausgeprägter Vaginalatrophie findet eine starke Östrogenresorption statt, die teilweise in einem deutlichen Anstieg der Serum-Östrogenkonzentration resultiert. Mit zunehmender Östrogenisierung des Epithels sinkt wiederum die Resorption. Dabei ist zu beachten, dass bei der vaginalen ET z. T. deutliche Unterschiede in Typ, Dosierung und Applikationshäufigkeit vorliegen, wobei

in Deutschland meist E3 zur Anwendung kommt. Eine Phase-I-Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von ultraniedrig dosiertem E3 in Kombination mit *Lactobacillus acidophilus* bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit schwerer Vaginalatrophie untersuchte, zeigte nur eine kurzzeitige Erhöhung der E3-Serumspiegel. Nach einer Anwendungsdauer von vier Wochen waren die E3-Werte nicht bzw. nur noch minimal erhöht. Gleichzeitig trat bei allen Frauen eine deutliche Verbesserung bzw. Beseitigung der vaginalen Atrophie auf [Donders et al. 2014]. Damit scheint die vaginale Behandlung mit ultraniedrig dosiertem E3 (0,03 mg, dreimal pro Woche) vertretbar, jedoch sollten laut Leitlinienempfehlung trotzdem zunächst nichthormonale Alternativen genutzt werden [DGGG et al. 2020].

4 HRT UND OVARIALKARZINOM

4.1 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN DES OVARIALKARZINOMS

Das Ovarialkarzinom machte mit ca. 314.000 Neuerkrankungen im Jahr 2020 einen Anteil von 1,6 % der weltweiten Krebsneuerkrankungen aus [Sung et al. 2021]. In Deutschland handelt es sich bei etwa einem Drittel aller malignen Erkrankungen der weiblichen Genitale um Ovarialkarzinome. Die Inzidenz lag im Jahr 2019 bei insgesamt 7.319 Frauen, was einer Rate von 10,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen entspricht. Seit der Jahrtausendwende ist jedoch ein deutlicher Rückgang der Inzidenz- und Mortalitätsraten zu verzeichnen. Die altersspezifischen Inzidenzraten steigen bis zur Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen an und erreichen dort mit etwa 50 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen ein Plateau (Abbildung 1; Seite 3). Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre, jedoch können einige seltene histologische Subtypen bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter auftreten [Zentrum für Krebsregisterdaten 2022a].

Auch das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms wird durch hormonelle Faktoren beeinflusst.

So sind Kinderlosigkeit und Infertilität mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden. Eine hohe Parität, lange Laktationszeiten, Sterilisation und die Anwendung oraler Kontrazeptiva senken wiederum das Risiko, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei der Menarche bzw. der Menopause und dem Erkrankungsrisiko besteht, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Neben den hormonellen Faktoren spielen auch genetische Risikofaktoren eine Rolle: Ein familiär gehäuftes Auftreten von Mamma- oder Ovarialkarzinomen oder des hereditären nichtpolypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC) sowie das Vorliegen von Keimbahnmutationen u. a. in den *BRCA1*- und *BRCA2*-Genen sind mit einer Risikoerhöhung verbunden [DGGG 2021].

4.2 HRT UND OVARIALKARZINOMRISIKO

Die Auswirkungen einer HRT auf das Ovarialkarzinomrisiko wurden u. a. in einer großen Metaanalyse untersucht, die individuelle Patientinnendaten aus insgesamt 52 epidemiologischen Studien einschloss. Die Auswertung von 12.110 Frauen mit Ovarialkarzinomen,

von denen 55 % eine HRT durchgeführt hatten, ergab, dass bei aktueller HRT-Anwendung bereits bei einer Anwendungsdauer von unter fünf Jahren eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos auftrat (RR: 1,43). Eine Risikoerhöhung war auch feststellbar, wenn Frauen mit aktueller oder vor maximal fünf Jahren beendeter HRT zusammengefasst wurden (RR: 1,37) und zeigte sich sowohl bei der EPT als auch der ET. Bei Stratifizierung nach histologischen Subtypen war eine eindeutige Erhöhung des Risikos für die beiden häufigsten Typen, das seröse und endometrioides Ovarialkarzinom, nachweisbar. Diese Daten weisen darauf hin, dass die Inzidenz und Mortalität des Ovarialkarzinoms nach

fünfjähriger HRT-Anwendung beginnend ab einem Alter von etwa 50 Jahren um 1:1.000 bzw. 1:1.700 und nach zehnjähriger Anwendung um 1:600 bzw. 1:800 ansteigt [Beral et al. 2015].

Eine später publizierte prospektive schwedische Kohortenstudie kam dagegen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während die aktuelle Anwendung einer EPT mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome assoziiert war, zeigte sich kein Effekt bei einer früheren, mindestens sechs Monate zurückliegenden Anwendung. Zudem war die ET mit einer Risikoreduktion verbunden [Simin et al. 2020].

In der **S3-Leitlinie** wird resümiert, dass sowohl die EPT als auch die ET das Risiko für Ovarialkarzinome bereits bei einer Anwendungsdauer von weniger als fünf Jahren erhöhen können. Dieser Effekt nimmt nach Beendigung der Therapie wieder ab [DGGG et al. 2020].



Interessanterweise fand eine jüngere Studie einen positiven Effekt der HRT auf das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Demnach war die Anwendung einer EPT oder ET über mindestens fünf Jahre im Vorfeld einer Ovarialkarzinom-Diagnose mit einem verbesserten Überleben der Patientinnen verbunden (HR: 0,80). Frauen, die über mindestens fünf Jahre eine HRT angewendet hatten, erreichten ein medianes Überleben von 5,75 Jahren im Vergleich zu 4,6 Jahren bei Nicht-Anwenderinnen [Brieger et al. 2020].

Analog zur Prävention des Mammakarzinoms bei Frauen mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen gilt die BSO bei genetischer Risikokonstellation als effektivste Möglichkeit, einem Ovarialkarzinom vorzubeugen. So kann mit dieser Maßnahme eine Reduktion des Erkrankungsrisikos um 80 bis > 90 % erreicht werden. Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, kann die BSO zu einem schnellen Auftreten klimakterischer Symptome führen. Die kurzzeitige Behandlung dieser Beschwerden mittels HRT wirkt sich nicht auf den prophylaktischen Effekt der BSO aus. Laut der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren sollte unter dem Aspekt eines erhöhten Risikos für Herzinfarkte und Osteoporose-bedingte Frakturen bei ovariectomierten prämenopausalen Frauen auch eine HRT mit präventivem Behandlungsziel erwogen werden [DGGG 2021].

4.3 HRT NACH OVARIALKARZINOM

Die Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann mit einem iatrogen-induzierten, vorzeitigen Eintritt in die Menopause verbunden sein. Gleichzeitig verlängert sich das Langzeitüberleben der Betroffenen, sodass, auch bedingt durch die vorzeitige Menopause, ein erhöhtes Risiko für Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen und eine eingeschränkte Lebensqualität besteht. In dieser Situation wird vielfach eine HRT zur Linderung der Beschwerden und zur Prävention eingesetzt. Der potenzielle Effekt einer HRT auf das Rezidivrisiko ist für Patientinnen mit behandeltem Ovarialkarzinom daher besonders relevant. Es gibt bisher jedoch nur wenige Studien, die die Sicherheit der HRT diesbezüglich untersuchten. Einer Metaanalyse von Li et al. zufolge war eine postoperative HRT nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden, sondern zeigte vielmehr einen positiven Effekt auf das Überleben (HR: 0,69) [Li et al. 2015]. Ein Überlebensvorteil für Frauen unter HRT mit operativ oder medikamentös induzierter Menopause infolge eines Ovarialkarzinoms fand sich auch in einer weiteren kürzlich publizierten Metaanalyse (HR: 0,66) [Achimaş-Cadariu et al. 2023].

Verschiedene klinische Studien und Beobachtungsstudien zeigten insgesamt kein erhöhtes Rezidivrisiko unter HRT, wobei die Aussagekraft dieser Studien aufgrund methodischer Schwächen und möglicher Selektionseffekte z. T. als unzureichend beurteilt wird [DGGG et al. 2020]. Beispielsweise zeigte sich in einer älteren randomisierten kontrollierten Studie kein signifikanter Unterschied des krankheitsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens zwischen der HRT- und der Kontrollgruppe bei Patientinnen mit operativ behandeltem Ovarialkarzinom [Guidozzi und Daponte 1999]. Dahingegen wurde in einer anderen Studie ein

verlängertes Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben in der HRT-Gruppe beobachtet [Eeles et al. 2015]. Während zwei Beobachtungsstudien keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens und krankheitsfreien Überlebens feststellten, war in einer weiteren Kohortenstudie die Anwendung einer HRT nach der Ovarialkarzinom-Diagnose mit einem verlängerten Fünf-Jahres-Überleben verbunden [Eeles et al. 1991, Mascarenhas et al. 2006, Ursic-Vrscaj et al. 2001]. Insgesamt trat somit eher eine Reduktion des Rezidivrisikos als eine Risikoerhöhung auf.

Laut **S3-Leitlinie** kann eine HRT bei Patientinnen nach behandeltem Ovarialkarzinom nach Aufklärung der Patientin durchgeführt werden. Insbesondere bei starken postmenopausalen Beschwerden mit eingeschränkter Lebensqualität und vor dem Hintergrund des erhöhten Risikos für Osteoporose und kardiovaskuläre Ereignisse bei iatrogen-bedingter vorzeitiger Menopause wird die HRT als sinnvoll und vertretbar erachtet [DGGG et al. 2020].



5 HRT UND ENDOMETRIUMKARZINOM

5.1 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Weltweit erkrankten laut der globalen Krebsstatistik im Jahr 2020 etwa 417.000 Frauen an einem Endometriumkarzinom; dies entspricht einem Anteil von 2,2 % aller Krebsdiagnosen [Sung et al. 2021]. In Deutschland ist das Endometriumkarzinom die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste der weiblichen Genitalorgane. Im Jahr 2019 wurden 10.869 Neuerkrankungen registriert, womit sich eine Inzidenzrate von 16,1 Erkrankungen pro 100.000 Frauen ergab. Die Inzidenzrate ist jedoch seit ca. 15 Jahren leicht rückläufig. Wie in Abbildung 1 gezeigt, nehmen die altersspezifischen Inzidenzraten bis zur Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen zu und bleiben bis zur Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen

auf einem Niveau von fast 70 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre. Die Prognose für die Betroffenen ist verhältnismäßig gut und die Mortalitätsrate blieb in der vergangenen Dekade stabil [Zentrum für Krebsregisterdaten 2022a].

Bei etwa 80 % der Endometriumkarzinome ist das Wachstum von Östrogen abhängig, was die Bedeutung hormoneller Einflüsse für diese Krebsart verdeutlicht. Dies zeigt sich auch bei den Risikofaktoren für die Entstehung von Endometriumkarzinomen. So stellen eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Kinderlosigkeit, Erkrankungen der Ovarien sowie eine ovarielle Stimulationstherapie hormonelle Risikofaktoren dar. Hingegen sind orale Kontrazeptiva, die Anwendung von Intrauterinpressaren sowie ein spätes Alter bei der Menarche und der Geburt des letzten Kindes mit einem

reduzierten Erkrankungsrisiko verbunden [DGGG und AGO 2022, Zentrum für Krebsregisterdaten 2022a]. Zu den genetischen Risikofaktoren gehört eine auffällige Familienanamnese, HNPCC sowie das Cowden-Syndrom, eine autosomal-dominant vererbte Genodermatose, die durch multiple Hamartome in verschiedenen Geweben charakterisiert ist. Daneben stellt die Behandlung mit dem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen, beispielsweise im Rahmen der endokrinen Therapie eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms, einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von Endometriumkarzinomen dar [DGGG und AGO 2022].

5.2 HRT UND ENDOMETRIUMKARZINOMRISIKO

Es gilt als gesichert, dass eine ET ohne Gestagenzugabe bei nicht hysterektomierten Frauen ein Risikofaktor für eine Endometriumhyperplasie und somit auch die Entstehung eines Endometriumkarzinoms ist. Dabei ist die Risikoerhöhung von der Anwendungsdauer abhängig: Eine mehr als dreijährige Anwendung von Standarddosen ist mit einer fünffachen, eine zehnjährige Anwendung mit einer bis zu zehnfachen Erhöhung des RR verbunden. Nach Absetzen der ET bleibt die Risikoerhöhung für mehrere Jahre bestehen. Aus diesen Gründen ist die ET nur bei hysterektomierten Frauen indiziert. Bei Frauen mit Uterus sollte eine mindestens 10-, besser 14-tägige Gestagenzugabe pro Monat erfolgen, um eine sekretorische Transformation bzw. endometriale Atrophie zu erreichen. So wird im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten EPT mit einem Östrogen mittlerer Potenz die Zugabe von 1 mg Norethisteron bzw. 2 mg MPA oder eines äquivalenten Gestagens empfohlen. Bei einer sequenziell-kombinierten EPT wird die Zugabe von mindestens 5 mg MPA oder eines äquivalenten Gestagens angeraten [DGGG et al. 2020].

Laut den Ergebnissen zahlreicher Studien sind die Auswirkungen der EPT auf das Endometriumkarzinomrisiko zum einen von der Anwendungsdauer und zum anderen von der Art des Gestagens abhängig.

So trat einer Auswertung der *Million Women Study* zufolge bei einer sequenziell-kombinierten EPT mit einer Anwendungsdauer von bis zu fünf Jahren keine Steigerung des Risikos für Endometriumkarzinome auf [Beral et al. 2005]. Hingegen waren eine längere Anwendungsdauer und eine Gestagenzugabe über weniger als zehn Tage pro Monat in anderen Studien mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden [Lacey et al. 2005, Razavi et al. 2010]. Eine Analyse der E3N-Kohorte zeigte, dass die Anwendung von Progesteron und Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT über mehr als fünf Jahre das Endometriumkarzinomrisiko erhöhen kann, wohingegen andere Progesteron-Derivate oder nicht-steroidale Derivate nicht mit einer signifikanten Risikoerhöhung verbunden waren [Fournier et al. 2014a]. Demgegenüber führte in der Phase-III-Studie REPLENISH die Anwendung einer kontinuierlich-kombinierten EPT mit Progesteron und E2 über zwölf Monate zu keiner Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos [Lobo et al. 2018]. Nicht zuletzt wurde in der WHI-Studie nach einer medianen Interventionsphase von 5,6 Jahren und einem medianen kumulativen Follow-up von 13 Jahren eine reduzierte Inzidenz von Endometriumkarzinomen unter einer kontinuierlich-kombinierten EPT mit CEE und MPA im Vergleich zu Placebo beobachtet [Chlebowski et al. 2016].

Ein systematisches Review von Tempfer et al. fasste kürzlich unter Einbeziehung von 31 Publikationen und den Daten von 21.306 Frauen den Kenntnisstand zum Einfluss der HRT auf das Endometriumkarzinomrisiko wie folgt zusammen [Tempfer et al. 2020]:

- Eine ET erhöht das Erkrankungsrisiko bei nicht hysterektomierten Frauen.
- Eine kontinuierlich-kombinierte EPT mit synthetischem Gestagen reduziert das Risiko.
- Eine sequenziell-kombinierte EPT mit synthetischem Gestagen sowie eine kontinuierlich- oder sequenziell-kombinierte EPT mit natürlichem Gestagen erhöht das Risiko abhängig von der Art des Gestagens, der Gestagendosis und der Anwendungsdauer.

In der **S3-Leitlinie** wird aus der vorliegenden Evidenz geschlossen, dass eine kontinuierlich-kombinierte EPT mit einer Anwendungsdauer von maximal fünf Jahren hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden kann, eine Langzeitanwendung über mehr als sechs Jahre jedoch zu einer Risikoerhöhung führen kann. Eine sequenziell-kombinierte EPT kann abhängig von Dauer, Art und Dosis des Gestagens das Endometriumkarzinomrisiko erhöhen, ist bei einer Anwendungsdauer von weniger als fünf Jahren und Verwendung synthetischer Gestagene aber ebenfalls als sicher anzusehen [DGGG et al. 2020].



Hinsichtlich der vaginalen ET gibt es bisher keine Hinweise, dass diese Form der HRT zu Endometriumhyperplasien oder einer Risikoerhöhung für Endometriumkarzinome führt. Daher wird bei vaginaler ET keine Gestagenzugabe empfohlen. Allerdings fehlen derzeit Studien zur Langzeitanwendung über mehr als ein Jahr. Zudem sollte beim Auftreten vaginaler Blutungen bei postmenopausalen Frauen, die eine vaginale ET anwenden, gemäß den Empfehlungen der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms eine Abklärung erfolgen [DGGG et al. 2020, DGGG und AGO 2022].

Schließlich wird in der Endometriumkarzinom-Leitlinie auch Tibolon als Risikofaktor für die Entstehung der malignen Erkrankung aufgeführt. So hatten in der *Million Women Study* Frauen, die Tibolon genutzt hatten, im Vergleich zu Frauen, die keine HRT angewendet hatten, ein erhöhtes Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln (RR: 1,79) [Beral et al. 2005]. Auch eine große europaweite Kohortenstudie mit etwa 115.500 postmenopausalen Frauen zeigte eine Risikoerhöhung für Tibolon (HR: 2,96) [Allen et al. 2010]. Während ein systematisches Review in allen vier eingeschlossenen Beobachtungsstudien, darunter die beschriebenen Studien von Beral et al. und Allen et al., eine Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos durch Tibolon fand, zeigte eine Cochrane-Analyse aus demselben Jahr keinen signifikanten Unterschied zu Placebo [Formoso et al. 2016, Sjögren et al. 2016]. Die Aussagekraft dieser Untersuchung wird jedoch dadurch limitiert, dass in den neun eingeschlossenen Studien mit einem Follow-up von 1 – 3 Jahren insgesamt nur 21 Fälle eines Endometriumkarzinoms auftraten.

5.3 HRT NACH ENDOMETRIUMKARZINOM

Grundsätzlich gilt, dass nach einem Endometriumkarzinom sowohl eine systemische HRT als auch eine vaginale ET kontraindiziert sind. Jedoch wird die aktuelle Datenlage insgesamt als unzureichend angesehen und eine Metaanalyse, die eine randomisierte klinische Studie und fünf Beobachtungsstudien einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass das Risiko eines Rezidivs bei HRT-Anwenderinnen niedriger ausfiel als bei Nicht-Anwenderinnen (19 Rezidive bei 896 HRT-Anwenderinnen vs. 64 Rezidive bei 1.079 Nicht-Anwenderinnen) [Shim et al. 2014]. Daher kann laut S3-Leitlinie gefolgert werden, dass vor allem in den Frühstadien des Endometriumkarzinoms eine HRT zumindest nicht mit einer relevanten Erhöhung des Rezidivrisikos verbunden ist und bei erheblich eingeschränkter Lebensqualität aufgrund klimakterischer Symptome und einem Versagen nichthormonaler Alternativen erwogen werden kann [DGGG et al. 2020].

Auch für die vaginale ET kann ein erhöhtes Rezidivrisiko aktuell nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei symptomatischer atropher Vaginitis, die eine häufige Folge der Therapie eines Endometriumkarzinoms sein kann, östrogenfreie Alternativen bevorzugt werden sollen. Erzielt eine solche Behandlung unzureichende Ergebnisse, kann eine vaginale ET nach Primärtherapie eines Endometriumkarzinoms erwogen werden [DGGG et al. 2020].

6 HRT UND KOLOREKTALE KARZINOME

6.1 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN KOLOREKTALER KARZINOME

Kolorektale Karzinome (CRC) waren im Jahr 2020 weltweit die zweithäufigste Krebsart (9,4 %) und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache (9,5 %) bei Frauen [Sung et al. 2021]. In Deutschland lag die Inzidenzrate im Jahr 2019 mit 26.266 verzeichneten Neuerkrankungen bei 32 Erstdiagnosen pro 100.000 Frauen. Sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsraten gehen in Deutschland jedoch seit etwa 15 Jahren zurück. Wie Abbildung 1 zeigt, steigen die altersabhängigen Inzidenzraten bis ins hohe Alter kontinuierlich an; so erkrankt mehr als die Hälfte der Betroffenen in einem Alter über 70 Jahre. Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Frauen beträgt 75 Jahre [Zentrum für Krebsregisterdaten 2022a].

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von CRC sind Rauchen und Adipositas. Auch eine auffällige Familienanamnese und definierte genetische Krankheitsbilder, wie HNPCC und das Cowden-Syndrom, erhöhen das Erkrankungsrisiko. Etwa 3 % der Neuerkrankungen gehen auf diese genetischen Krankheitsbilder zurück. Darüber hinaus gehören eine ungesunde Ernährung sowie chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu den bekannten Risikofaktoren [Onkopedia 2022, Zentrum für Krebsregisterdaten 2022a].

6.2 HRT UND CRC-RISIKO

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Inzidenz und Mortalität von CRC, die weltweit feststellbar sind, lassen einen Einfluss weiblicher Sexualhormone auf die Pathogenese und den Krankheitsverlauf vermuten. So zeigte sich in der WHI-Studie bei Frauen, die eine EPT anwendeten, gegenüber der Placebo-Gruppe nach der Interventionsphase eine Reduktion des Risikos für CRC. Nach Beendigung der Intervention und einem kumulativen Follow-up von 13 Jahren war die CRC-Inzidenz in der EPT- und der Placebo-Gruppe nicht signifikant verschieden. Die ET wies zu keinem dieser Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied zu Placebo auf [Manson et al. 2013]. Eine Metaanalyse, die vier randomisierte Studien sowie jeweils acht Kohorten- und Fallkontrollstudien umfasste, kam zu dem Ergebnis, dass eine jemals angewendete EPT und ET mit einem reduzierten Risiko für CRC verbunden war. Wurde der Einfluss des Anwendungszeitraumes betrachtet, ergab sich eine Risikoreduktion bei aktueller Anwendung der ET und ein ähnliches Risiko bei früherer Anwendung der ET. Die EPT reduzierte das Risiko in beiden Situationen [Lin et al. 2012]. Eine dänische Registerstudie, die Daten von mehr als 1 Mio. Frauen im Alter von 50 – 79 Jahren analysierte, zeigte ein reduziertes Risiko für Kolon- und Rektumkarzinome bei Anwenderinnen einer ET im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen. Eine EPT senkte das Risiko für Kolonkarzinome; die Risikoreduktion der Entstehung von Rektumkarzinomen war nicht signifikant. Insgesamt fanden sich in Bezug auf die Risikoreduktion keine eindeutigen unterschiedlichen Effekte verschiedener Behandlungsregime, Gestagentypen oder Applikationsformen [Mørch et al. 2016].

Die **S3-Leitlinie** kommt zu dem Fazit, dass eine HRT das Risiko für die Entstehung von CRC reduzieren kann, weist aber zugleich darauf hin, dass eine HRT nicht zur Prävention von CRC indiziert ist [DGGG et al. 2020].



7 FAZIT

Die Peri- und Postmenopause kann mit zahlreichen klimakterischen Symptomen einhergehen, die in erster Linie auf den Östrogenmangel zurückzuführen sind und die Lebensqualität stark beeinträchtigen können. Viele dieser Beschwerden können effektiv mit einer Östrogen-basierten HRT behandelt werden. Bei der Beratung und der Nutzen-Risiko-Abwägung einer solchen Therapie ist jedoch auch der Einfluss von exogenen Hormonen auf das Risiko für sexualhormonabhängige Malignome zu beachten. Dazu gehören Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinome sowie CRC. So soll eine ET aufgrund des erhöhten Risikos für Endometriumkarzinome nur bei hysterektomierten Frauen angewendet werden, wäh-

rend Frauen mit Uterus einen Gestagenzusatz erhalten sollen. In der Regel sind Effekte auf das Erkrankungsrisiko von der Art der HRT, der Anwendungsdauer, der Dosierung und des Gestagentyps abhängig. Bei Frauen mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte ist zu beachten, dass eine HRT auch das Rezidivrisiko mancher sexualhormonabhängiger Malignome beeinflussen kann. Generell kann es bei der Beratung der Frauen hilfreich sein, über die absoluten Zahlen einer potenziellen Risikoerhöhung zu sprechen. Zudem sollte die Relation zu anderen Lebensstilfaktoren beachtet werden, welche z. T. einen ähnlichen oder sogar stärkeren Einfluss auf das Erkrankungsrisiko ausüben.

8 LITERATUR

- Achimaş-Cadariu PA**, Păun DL und Paşca A. Impact of hormone replacement therapy on the overall survival and progression free survival of ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15(2)
- Allen NE**, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172(12):1394 – 403
- Anderson GL**, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(14):1701 – 12
- Beral V**. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the *Million Women Study*. *Lancet* 2003;362(9382):419 – 27
- Beral V**, Bull D und Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the *Million Women Study*. *Lancet* 2005;365(9470):1543 – 51
- Beral V**, Gaijskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385(9980):1835 – 42
- Beral V**, Reeves G, Bull D, et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(4):296 – 305
- Brieger KK**, Peterson S, Lee AW, et al. Menopausal hormone therapy prior to the diagnosis of ovarian cancer is associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2020;158(3):702 – 9
- British Menopause Society**. Understanding the risks of breast cancer. 2017. <https://www.womens-health-concern.org/help-and-advice/factsheets/>. Abgerufen am 07.06.2023
- British Menopause Society**. Fast facts: HRT and breast cancer risk. 2023. <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/>. Abgerufen am 31.05.2023
- Cherry N**, Gilmour K, Hannaford P, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfection in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360(9350):2001 – 8
- Chlebowski RT**, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Jama* 2020;324(4):369 – 80
- 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* 2016;108(3)
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159 – 68
- Cordina-Duverger E**, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among postmenopausal women in France. *PLoS One* 2013;8(11):e78016
- DGGG**. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. 2021. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0350L>. Abgerufen am 19.04.2023
- DGGG, OEGGG und SGGG**. S3-Leitlinie: Peri- und Postmenopause – Diagnose und Interventionen. 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>. Abgerufen am 18.04.2023
- DGGG und AGO**. S3-Leitlinie: Endometriumkarzinom. 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0340L>. Abgerufen am 19.04.2023
- DKG und DGGG**. S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2017. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0450L>. Abgerufen am 21.04.2023
- Donders G**, Neven P, Moegle M, et al. Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):371 – 9
- Eeles RA**, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4138 – 44
- Eeles RA**, Tan S, Wilshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *Bmj* 1991;302(6771):259 – 62
- Formoso G**, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10(10):Cd008536

- Fournier A**, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992 – 2008. *Am J Epidemiol* 2014a;180(5):508 – 17
- Fournier A**, Mesrine S, Dossus L, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014b;145(2):535 – 43
- Guidozzi F** und Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86(6):1013 – 8
- Hill K**. The demography of menopause. *Maturitas* 1996;23(2):113 – 27
- Hodis HN**, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135(11):939 – 53
- Holmberg L** und Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363(9407):453 – 5
- Holmberg L**, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):475 – 82
- Kenemans P**, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):135 – 46
- Krause L**, Dini L, Prütz F. Inanspruchnahme gynäkologischer und allgemeinärztlicher Leistungen durch Frauen ab 50 Jahren. *J Health Monit* 2020;5(2):15 – 26
- Kuhl H**. Klimakterium, Postmenopause und Senium. In: Kaufmann M, Costa SD und Scharl A (Hrsg.). *Die Gynäkologie*. Springer Berlin Heidelberg, 2003;59 – 110
- Lacey JV, Jr.**, Brinton LA, Lubin JH, et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(7):1724 – 31
- Li D**, Ding CY und Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):355 – 62
- Lin KJ**, Cheung WY, Lai JY, et al. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012;130(2):419 – 30
- Lobo RA**. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(4):220 – 31
- Lobo RA**, Archer DF, Kagan R, et al. A 17 β -estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132(1):161 – 70
- Loizzi V**, Dellino M, Cerbone M, et al. The role of hormonal replacement therapy in BRCA mutated patients: lights and shadows. *Int J Mol Sci* 2023;24(1):764
- Manson JE**, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama* 2013;310(13):1353 – 68
- Mascarenhas C**, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006;119(12):2907 – 15
- Moegele M**, Buchholz S, Seitz S, et al. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(5):1397 – 402
- Mørch LS**, Lidegaard Ø, Keiding N, et al. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol* 2016;31(5):481 – 9
- Mudhune GH**, Armour M und McBride KA. Safety of menopausal hormone therapy in breast cancer survivors older than fifty at diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2019;47:43 – 55
- Mueck AO** und Seeger H. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten in der Menopause. *Gynäkologische Endokrinologie* 2011;9(3):151 – 7
- ONKO Internetportal**. Tumorbiologie: Molekulare Charakterisierung des Brusttumors. 2022. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/tumorbiologie.html>. Abgerufen am 15.05.2023
- Onkopedia**. Mammakarzinom der Frau. 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/>. Abgerufen am 19.04.2023
- Onkopedia**. Kolonkarzinom. 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/>. Abgerufen am 20.04.2023
- Prentice RL**, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50 – 59 years of age. *Am J Epidemiol* 2021;190(3):365 – 75
- Prentice RL**, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170(1):12 – 23
- Razavi P**, Pike MC, Horn-Ross PL, et al. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):475 – 83
- Regidor PA**. Progesterone in peri- and postmenopause: a review. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74(11):995 – 1002
- Rossouw JE**, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321 – 33
- Rote Liste**. 2023. www.rote-liste.de. Abgerufen am 26.05.2023
- Santoro N**, Epperson CN und Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(3):497 – 515
- Shim SH**, Lee SJ und Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014;50(9):1628 – 37
- Simin J**, Tamimi RM, Callens S, et al. Menopausal hormone therapy treatment options and ovarian cancer risk: a Swedish prospective population-based matched-cohort study. *Int J Cancer* 2020;147(1):33 – 44
- Sjögren LL**, Mørch LS und Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas* 2016;91:25 – 35
- Sung H**, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209 – 49
- Tempfer CB**, Hilal Z, Kern P, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2195
- Ursic-Vrscaj M**, Bebar S und Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001;8(1):70 – 5
- Viscoli CM**, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243 – 9
- Wells G**, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):529 – 39
- Zentrum für Krebsregisterdaten**. 2022a. <https://www.krebsdaten.de/>. Abgerufen am 19.04.2023
- Zentrum für Krebsregisterdaten**. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. 2022b. <https://www.krebsdaten.de/abfrage>. Abgerufen am 15.05.2023
- Zhu L**, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2016;23(4):461 – 70



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/hrt-und-malignomrisiko/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. In welchem durchschnittlichen Alter tritt bei Frauen die **Menopause** ein?

- a. 41 Jahre
- b. 46 Jahre
- c. 51 Jahre
- d. 56 Jahre
- e. 61 Jahre

2. Welche Form der Hormonersatztherapie (HRT) wird **bevorzugt** bei Frauen mit intaktem Uterus und Therapiebeginn in der Perimenopause eingesetzt?

- a. Östrogenmonotherapie (ET)
- b. Sequenziell-kombinierte Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie (EPT)
- c. Kontinuierlich-kombinierte EPT
- d. Keine der genannten
- e. Alle HRT-Formen sind gleichwertig

3. Welche Aussage zur HRT ist **falsch**?

- a. Östrogene Wirkstoffe sind als orale, transdermale und vaginal-topische Darreichungsform verfügbar.
- b. Dydrogesteron gehört zur Gruppe der 19-Nortestosteron-Derivate.
- c. Tibolon besitzt östrogene, gestagene und androgene Aktivität.
- d. Die HRT kann die Lebensqualität verbessern.
- e. Die HRT übt einen positiven Effekt auf die Knochendichte aus.

4. Was gehört **nicht** zu den hormonellen Risikofaktoren für eine Brustkrebserkrankung?

- a. Späte Menarche
- b. Späte Menopause
- c. Späte Gravidität
- d. Keine Gravidität
- e. Adipositas bzw. postmenopausale Gewichtszunahme

5. Welche Aussage zum Einfluss der HRT auf das Mammakarzinomrisiko ist **richtig**?

- a. Die kontinuierlich-kombinierte EPT war in einer Metaanalyse mit einem geringeren Risiko verbunden als die sequenziell-kombinierte EPT.
- b. Eine EPT mit Progesteron scheint eine stärkere Erhöhung des Erkrankungsrisikos zu bewirken als die Kombination mit anderen Gestagenen.
- c. Alle Studien zeigten ein größeres Mammakarzinomrisiko bei Anwendung einer ET im Vergleich zur EPT.
- d. Die absolute Risikoerhöhung bei einer EPT-Anwendung über fünf Jahre ist deutlich geringer als bei Frauen mit Übergewicht/Adipositas.
- e. Die potenzielle Risikoerhöhung durch eine HRT bleibt nach dem Absetzen der Behandlung unverändert.

6. Welche Aussage zum Einfluss der HRT auf das Rezidivrisiko nach Mammakarzinom ist falsch?

- a. Eine HRT kann das Rezidivrisiko steigern und soll nicht durchgeführt werden.
- b. In absoluten Zahlen treten laut einer Metaanalyse 53 zusätzliche Rezidive pro 1.000 HRT-Anwenderinnen gegenüber Nicht-Anwenderinnen auf.
- c. Tibolon hat keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko.
- d. Bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sollen zunächst nichthormonale Therapien genutzt werden.
- e. Die vaginale Behandlung mit ultraniedrig dosiertem Östriol (E3) scheint vertretbar.

7. Welcher Faktor ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken?

- a. Lange Laktationszeiten
- b. Sterilisation
- c. Anwendung oraler Kontrazeptiva
- d. Kinderlosigkeit
- e. Spätes Alter bei der Menarche

8. Welche Aussage zum Einfluss der HRT auf das Ovarialkarzinomrisiko ist falsch?

- a. Die Risikoerhöhung durch die HRT nimmt nach Beendigung der Therapie wieder ab.
- b. Die kurzzeitige Anwendung einer HRT wirkt sich nicht auf den prophylaktischen Effekt einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie aus.
- c. Bei ovariectomierten prämenopausalen Frauen sollte eine HRT mit präventivem Behandlungsziel erwogen werden.
- d. Unter einer HRT trat insgesamt eher eine Reduktion des Rezidivrisikos auf als eine Risikoerhöhung.
- e. Bei einer iatrogen-bedingten vorzeitigen Menopause bei Frauen mit behandeltem Ovarialkarzinom ist eine HRT weder sinnvoll noch vertretbar.

9. Wie hoch ist der Anteil östrogenabhängiger Endometriumkarzinome?

- a. Ca. 10 %
- b. Ca. 25 %
- c. Ca. 60 %
- d. Ca. 80 %
- e. 100 %

10. Bis zu welcher maximalen Anwendungsdauer wird die kontinuierlich-kombinierte EPT hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen?

- a. 1 Jahr
- b. 3 Jahre
- c. 5 Jahre
- d. 7 Jahre
- e. 10 Jahre

IMPRESSUM

AUTORIN

Dr. med. Nele Freerksen-Kirschner

Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin
Uniklinik RWTH Aachen

INTERESSENKONFLIKTE

Referenten-/Autorentätigkeit für Gedeon Richter, Besins Health Care
Reisekostenunterstützung durch Theramex

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von GEDEON RICHTER PHARMA GmbH mit insgesamt 21.200 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.