

## Hormonsubstitution nach Mammakarzinom

Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2002

*Diese Konsensus-Empfehlungen wurden im Auftrag des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Senologie erarbeitet und am 26.06.2002 in Göttingen beschlossen von:*

*Prof. Dr. Günter Emons, Göttingen (federführend)*

*Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Erlangen*

*Dr. Karin Bock, Marburg*

*Prof. Dr. Wilhelm Braendle, Hamburg*

*Prof. Dr. Martina Dören, Berlin*

*Prof. Dr. Heinrich Maass, Hamburg*

*Prof. Dr. Olaf Ortmann, Lübeck*

**Frauen mit behandeltem Mammakarzinom, die eine Hormonersatztherapie (HRT) wünschen oder bei denen Folgeerscheinungen eines Östrogenmangels zu befürchten sind, sollten die heute verfügbaren anderen Behandlungsmöglichkeiten empfohlen werden. Nur bei einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität durch klimakterische Symptome, die durch andere Behandlungsstrategien inkl. Modifikation der Lebensführung nicht beherrscht werden, kann eine HRT erwogen werden. Vorher muss die Patientin umfassend über die individuelle Nutzen- und Risikokonstellation bei Einleitung einer HRT aufgeklärt werden und gegebenenfalls Rücksprache mit der/dem behandelnden onkologischen Spezialistin/en erfolgen. Diese Aufklärung muss dokumentiert werden. Eine HRT bei Mammakarzinom-Patientinnen sollte in der geringst möglichen Dosierung durchgeführt und sobald wie möglich wieder abgesetzt werden.**

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau. In den westlichen Industrienationen nimmt die Inzidenz dieses Karzinoms kontinuierlich zu. In einigen Ländern (USA, UK, eventuell auch Deutschland) nimmt die fallbezogene Mortalität ab, so dass von einer zunehmenden Zahl von langfristig überlebenden Mammakarzinom-Patientinnen auszugehen ist. Die Mehrzahl der betroffenen Frauen befindet sich bei der Diagnosestellung in der Postmenopause. Etwa 25% der Mammakarzinom-Patientinnen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prämenopausal. Etwa 70% von ihnen werden durch die heute nahezu durchgehend eingesetzte adjuvante Chemotherapie dauerhaft amenorrhöisch. Somit sind viele Frauen, deren Mammakarzinom potentiell geheilt ist, den Folgen eines langfristigen Östrogenmangels ausgesetzt (klimakterisches Syndrom, urogenitale Atrophie, er-

höhtes Risiko von Osteoporose, möglicherweise auch von kardiovaskulären Erkrankungen und neurodegenerativen Prozessen).

Die Schlussfolgerung liegt nahe, diesen Frauen durch eine Hormonersatztherapie (Substitution von Östrogenen, bei vorhandenem Uterus nur in Kombination mit Gestagenen) zu helfen. Es fehlen aber randomisierte Studien mit einer ausreichenden statistischen Aussagekraft, die belegen, dass eine HRT bei Mammakarzinom-Patientinnen das rezidivfreie und das Gesamtüberleben nicht verkürzt. Andererseits belegen zahlreiche experimentelle und epidemiologische Studien, dass die meisten Mammakarzinome östrogenassoziiert sind. Bei rezeptorpositiven Karzinomen sind der Östrogenentzug bzw. eine antiöstrogene Behandlung eine hochwirksame adjuvante Therapie.

### **Grundlagen für diese Empfehlungen**

1. Für Frauen mit Mammakarzinomdiagnose besteht für mehr als 10 Jahre das Risiko eines Rezidivs. Das Risiko, am Mammakarzinom zu versterben, ist wesentlich höher als das Risiko durch alle anderen Todesursachen (1 - 3). Dies gilt insbesondere für jüngere Frauen.
2. Auch wenn die Datenlage nach wie vor kontrovers diskutiert wird, erscheint es möglich, dass eine langfristige HRT bei gesunden Frauen das relative Risiko für die Diagnose eines Mammakarzinoms relevant erhöht (1,2,4). Eine ähnliche Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit durch eine HRT bei Mammakarzinom-Patientinnen wäre fatal.
3. Bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen sind der Östrogenentzug (Ovarektomie bzw. GnRH-Analoga in der Prämenopause, Aromatasehemmer in der Postmenopause) bzw. eine antiöstrogene Behandlung mit Tamoxifen in hohem Maße wirksam und reduzieren Rezidivrate und Mortalität in relevantem Maße (1,5,6).

Diese östrogenablativen bzw. antiöstrogenen adjuvanten Therapien sind heute bei rezeptorpositiven Tumoren obligat (7). Es erscheint nicht ohne weiteres verantwortbar, diesen, durch zahlreiche prospektive, randomisierte Studien belegten Nutzen durch eine HRT zu gefährden.

Es kann spekuliert werden,

- (1) dass nach einem passageren Östrogenentzug über 2 bis 3 Jahre bzw. einer Antiöstrogentherapie über 5 Jahre eine HRT ungefährlich sein könnte.
- (2) dass bei Frauen mit rezeptornegativen Tumoren eine HRT ohne Erhöhung des Rezidivrisikos möglich ist.
- (3) bei Mammakarzinom-Patientinnen mit low-risk Tumoren eine HRT keine relevante Risikoerhöhung induziert.

Diese Spekulationen sind aber in keiner Weise durch adäquate Studien belegt.

4. Mammakarzinom-Patientinnen nehmen für eine statistische Prognoseverbesserung um

wenige Prozent hohe Toxizitäten in der adjuvanten Chemotherapie in Kauf (3). Studien haben ergeben, dass Mammakarzinom-Patientinnen nach entsprechender Aufklärung eine HRT nur dann akzeptieren würden, wenn die dadurch induzierte Risikoerhöhung für ein Rezidiv in der Größenordnung von 1-3% liegen würde (3).

Die vorliegenden Fallsammlungen und Fallkontrollstudien können selbst nach Ansicht ihrer Autoren wegen zahlreicher methodologischer Probleme eine relevante Erhöhung des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos durch HRT bei Mammakarzinom-Patientinnen nicht ausschließen (1,2,8,9).

Zur Zeit laufen 3 prospektive, randomisierte Studien zur HRT nach Mammakarzinom (1,2).

5. Die Beurteilbarkeit der bildgebenden Untersuchungsverfahren der Brust im Rahmen der Nachsorge kann durch eine HRT beeinträchtigt werden (3).
6. Während es vor einigen Jahren kaum Alternativen zur HRT bei der Behandlung von vermeintlichen Östrogenmangelerscheinungen gab, stehen heute differenzierte therapeutische Strategien zur Verfügung, die eine systemische Östrogengabe vermeiden.
  - 6.1 Zur Prävention der **Osteoporose** sollten neben entsprechender Diät und körperlicher Betätigung eine suffiziente Vitamin D- und Kalziumsubstitution eingesetzt werden. Bei bestehender Osteoporose sind Bisphosphonate in ihrer Wirksamkeit belegt (1,2).
  - 6.2 Der Nutzen einer HRT für die **Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen** ist zur Zeit nicht mehr so allgemein akzeptiert wie noch vor einigen Jahren (4). Hier werden zunehmend Änderungen des Lebensstils (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Verzicht auf Rauchen) als wesentliche präventive Faktoren angesehen. Bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren sind medikamentöse Interventionen durch z.B. Antihypertensiva, Acetylsalicylsäure, Statine usw. in ihrer Wirksamkeit durch prospektiv randomisierte Studien belegt. Dies ist für eine kardiovaskuläre Prävention durch HRT bisher nicht der Fall (1,2,4).
  - 6.3. Ein präventiver Effekt der HRT bezüglich **neurodegenerativer Erkrankungen** ist bisher nicht belegt (1,2).
  - 6.4 **Trockenheit der Scheide** kann durch entsprechende Gleitmittel wirksam therapiert werden (1,2). Eine urogenitale Atrophie kann durch lokale Östriolanwendung bzw. Östradiolvaginalringe effektiv behandelt werden (1,2), eine mögliche systemische Wirkung kann aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.
  - 6.5 **Hitzewallungen und Schlafstörungen** können effektiv durch das Antidepressivum Venlafaxin behandelt werden (1,2).  
Auch Gestagene sind gegen Hitzewallungen wirksam. Da die Rolle der Gestagene

für die Entstehung und das Wachstum von Mammakarzinomen nicht geklärt ist, sollten sie jedoch mit ähnlicher Zurückhaltung eingesetzt werden wie Östrogene (1,2).

Andere Substanzen wie Vitamin E, Clonidin, Soya-Phytoöstrogene und Bellergal hatten nur eine geringe oder keine nachweisbare Wirksamkeit (1,2). Eine mögliche proliferationsfördernde Wirkung von Phytoöstrogenen auf Mammakarzinome kann nicht ausgeschlossen werden (10).

Zu Tibolon (11) und Raloxifen (7) gibt es derzeit keine Daten, die belegen dass der Einsatz nach Mammakarzinom gefahrlos möglich ist. Gleiches gilt für die Kombination von Tamoxifen mit Östrogenen, Gestagenen oder Tibolon.

Bei Mammakarzinom-Patientinnen, die unter Hitzewallungen und Stimmungsproblemen leiden, die durch die o.g. nicht-steroidalen Interventionen nicht ausreichend therapiert werden können, ist der Einsatz von Gestagenen bzw. Östrogenen, ggf. in Kombination mit Gestagenen zu erwägen.

**Alle oben angegebenen Therapieformen sind für die Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom in Deutschland nicht zugelassen.**

**Die Mammakarzinom-Patientin muss vor Einleitung einer HRT umfassend über die o.g. potentiellen Risiken aufgeklärt und diese Aufklärung forensisch verwertbar dokumentiert werden. Die Dosis der Östrogene sollte möglichst niedrig gewählt werden. In regelmäßigen Abständen (z.B. alle 6 Monate) sollte ein Auslassversuch empfohlen bzw. durchgeführt werden.**

#### Literatur

1. Pritchard KI, Khan H, Levine M, for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer  
Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer.  
CMAJ 2002, 166 (8): 1017-1022
2. Pritchard KI  
The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer and a review of possible alternatives.  
Ann Oncol 2001, 12: 301-310
3. Chlebowski RT, McTiernan A  
Elements of informed consent for hormone replacement therapy in patients with diagnosed breast cancer.  
J Clin Oncol 1999, 17: 130-142

4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators  
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.  
Principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial.  
JAMA 2002, 288: 321-333
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group:  
Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials.  
Lancet 1998, 351: 1451-1467

6. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group:  
Anastrozole alone or in combination with Tamoxifen versus Tamoxifen alone for  
adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of  
the ATAC randomised trial.  
Lancet 2002, 355: 2131-2139
7. von Minckwitz G, Brunnert K, Costa SD et al. für die Organkommission „Mamma“ der  
AGO  
AGO Empfehlung: Primärbehandlung von Mammakarzinomen.  
Frauenarzt 2002, 43: 920-931
8. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wang JB, Lau J  
Hormone replacement therapy after breast cancer: A systematic review and  
quantitative assessment of risk.  
J Clin Oncol 2001, 19: 2357-2363
9. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS  
Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to  
recurrence and mortality.  
J Natl Cancer Inst 2001, 93: 754-762
10. This P, De la Rochefordière A, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H and The Breast  
Cancer Group of the Institut Curie  
Phytoestrogens after breast cancer  
Endocrine-Related Cancer 2001, 8: 129-134
11. Wiegatz I, Sängler N, Kuhl H  
Formation of a 17 $\alpha$ -methyl-ethinyl estradiol during treatment with tibolone.  
Menopause 2002, 9: 293-295