

Hormonersatztherapie nach gynäkologischen Malignomen: eine Übersichtsarbeit

Hormone Replacement Therapy After Gynaecological Malignancies: a Review Article




Autoren

Marina Sourouni, Ludwig Kiesel

Institut

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Münster, Münster

Key words

hormone replacement therapy (HRT), ovarian cancer, BRCA mutation, breast cancer, endometrial cancer, cervical cancer

Schlüsselwörter

Hormonersatztherapie (HRT), Ovarialkarzinom, BRCA-Mutation, Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, Zervixkarzinom

eingereicht 6. 1. 2021

angenommen nach Revision 12. 2. 2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 549–554

DOI 10.1055/a-1390-4353

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Marina Sourouni

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster, Deutschland

Marina.Sourouni@ukmuenster.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der rasche Fortschritt in der Onkologie führt zu einer erhöhten Überlebensrate onkologischer Patienten, die lange genug leben, um das natürliche Alter der Menopause zu erreichen, oder als Nebeneffekt der onkologischen Therapie die Beendigung der Gonadenfunktion erleben. Überlebende nach gynäkologischen Malignomen sind die große Herausforderung, da diese Erkrankungen hormonabhängig sind und eine Hormonersatztherapie (HRT) möglicherweise das Rezidivrisiko steigert. Diese Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche nach relevanten Studien und Leitlinien über die HRT nach gynäkologischen Malignomen und bietet einen breiten Überblick über den aktuellen Forschungsstand. Die Datenlage zur Beurteilung der onkologischen Sicherheit einer HRT nach gynäkologischen Malignomerkrankungen ist insgesamt unzureichend. Nach heutigem Kenntnisstand ist eine HRT nach Mamma- und Endometriumkarzinom grundsätzlich kontraindiziert. Nach Ovarialkarzinomerkrankung kann eine HRT nach Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden, während nach Vulva-, Vaginal- oder Zervixkarzinom in der Regel keine Kontraindikation für eine HRT besteht.

ABSTRACT

Rapid advances in oncology have led to an increased survival rate in cancer patients, who live long enough to reach the natural age of menopause or experience the end of gonadal function as a side effect of oncological treatment. Survivors after gynaecological malignancies are a major challenge as these diseases are hormone-dependent and hormone replacement therapy (HRT) possibly increases the risk of recurrence. This article is based on a selective literature search for relevant studies and guidelines regarding HRT after gynaecological malignancies and provides a broad overview of current research. The data for assessing the oncological safety of HRT after gynaecological malignancy are insufficient overall. According to current knowledge, HRT is fundamentally contraindicated after breast and endometrial cancer. After ovarian cancer, HRT can be used after assessment of the risks and benefits, while there is usually no contraindication to HRT after vulvar, vaginal or cervical cancer.

Einleitung

Als Wechseljahre oder Klimakterium der Frau bezeichnet man den Übergang von der vollen Eierstockfunktion in der prämenopausalen Phase zu einem Mangel an Östrogensynthese in der postmenopausalen Phase. Beginn und Dauer der Wechseljahre sind von Frau zu Frau unterschiedlich [1].

Die hormonelle Umstellung ist ein natürlicher Prozess durchschnittlich im Alter von 51 Jahren, jedoch kann es zu Symptomen wie z. B. Hitzewallungen, Nachtschweiß, Dyspareunie, Haarausfall, Vergesslichkeit, Depressionen oder Schlafstörungen kommen [2]. Die Konstellation der Symptome wird oft als klimakterisches Syndrom bezeichnet. Ob und wie stark Frauen unter Wechseljahresbeschwerden leiden, ist individuell. Manche Frauen äußern derartige Symptome, die teilweise mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden sind und eine medizinische Behandlung sinnvoll machen [3].

Die Hormonersatztherapie (HRT) mit Östrogenen und Gestagenen stellt die effektivste Behandlung von klimakterischen Beschwerden dar. Vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Atrophie der Vaginalschleimhaut und Vulva sind Indikationen für eine HRT [4]. Im Rahmen der Beratung soll eine adäquate Patientinneninformation hinsichtlich der verschiedenen Nutzen und Risiken einer HRT erfolgen.

Die erste Fehlinterpretation der WHI-Studie (Women's Health Initiative) hat zu einer irrationalen Angst vor einer HRT geführt, sowohl bei der Bevölkerung als auch bei Medizinern. Für viele Ärzte schien es die logische und sichere Schlussfolgerung zu sein, eine HRT zu vermeiden, vorausgesetzt, dass Östrogen, allein oder mit Gestagenen verschrieben, onkologische und thromboembolische Risiken mit sich birgt.

Es war jedoch bereits vor den WHI-Ergebnissen bekannt, dass vorzeitige Wechseljahre und Hypogonadismus die Lebenserwartung von Frauen durch ihre skelettalen und kardiovaskulären Wirkungen um Jahre senken können, und dieser negative Effekt korreliert mit der Länge der hypoöstrogenämischen Periode [5]. Daher muss die Verweigerung einer HRT auch durch Beweise gestützt und gegen die potenziellen Vorteile der HRT abgewogen werden.

Der rasche Fortschritt in der Onkologie führt zu einer erhöhten Überlebensrate onkologischer Patienten, die lange genug leben, um entweder das natürliche Alter der Wechseljahre zu erreichen oder, als Nebeneffekt ihrer onkologischen Therapie, die Beendigung der Gonadenfunktion zu erleben (z. B. Entfernen der Eierstöcke, Bestrahlung oder Behandlung mit Antiöstrogenen). Immer mehr Krebsüberlebende und Ärzte konfrontieren sich mit der Frage einer Hormonersatztherapie (HRT) nach abgeschlossener onkologischer Therapie. Das onkologische Risiko einer HRT bei Krebsüberlebenden ist jedoch äußerst schwer einzuschätzen.

Patientinnen, die an einem Mamma-, Endometrium- oder Ovarialkarzinom erkrankt sind und menopausale Beschwerden entwickeln, sind die große Herausforderung, da diese Erkrankungen hormonabhängig sind und eine HRT möglicherweise das Rezidivrisiko steigert. Die Datenlage hierfür ist unzureichend, um ein standardisiertes Vorgehensweise abzuleiten. Die individuelle Beratung ist in diesem Fall von besonderer Bedeutung.

HRT nach Mammakarzinom

Zur HRT-Anwendung bei Frauen, die schon an einem Mammakarzinom erkrankt sind, liegen Studien mit kontroversen Ergebnissen vor. Einerseits hat der HABITS Trial (RCT) eine deutliche Steigerung des Rezidivrisikos durch eine HRT gezeigt, andererseits haben andere Studien, einschließlich der Stockholm-Studie, kein erhöhtes Rezidivrisiko nach behandeltem Mammakarzinom durch die Anwendung einer HRT nachgewiesen [6]. Allerdings weisen diese Studien erhebliche Schwächen auf (z. B. geringe Fallzahl, kurzes Follow-up), sodass keine zuverlässige Aussage getroffen werden kann. Ebenfalls ist nach der LIBERATE-Studie die Therapie mit Tibolon zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden nicht sicher. Diese Studie zeigte, dass die Anwendung von Tibolon zur Steigerung des Rezidivrisikos führte [7].

Einen Sonderfall stellt die vaginale ET nach Mammakarzinom dar. Eine Reihe von Studien könnte sowohl die Wirksamkeit bei vaginaler Atrophie als auch die Steigerung der Serumöstrogenkonzentrationen nach lokaler Anwendung bestätigen [8]. Dennoch scheint eine Therapie mit ultraniedrig dosiertem Östrogen (z. B. Östriol 0,03 mg, 3 Applikationen pro Woche) bei Frauen nach Mammakarzinom mit erheblichem Leidensdruck vertretbar zu sein.

In diesem Zusammenhang kann, laut dem Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG, eine HRT das Risiko für ein Rezidiv nach behandeltem Mammakarzinom steigern und soll bei Frauen nach einem Mammakarzinom nicht durchgeführt werden. Im Einzelfall kann sie nach Versagen nicht hormonaler Therapien und bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität erwogen werden (► **Tab. 1**).

HRT nach DCIS

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) ist eine nichtinvasive Vorläuferläsion des Mammakarzinoms. Die Assoziation zwischen einer HRT und das Risiko für DCIS ist in Studien untersucht. Die Datenlage ist nicht einstimmig. Einzelne Studien haben keinen Zusammenhang zwischen DCIS und laufender Verwendung einer HRT gezeigt. Allerdings berichtet eine Metaanalyse von 2012 bezüglich des Risikos für Brustcarcinoma in situ nach HRT über eine statistische Signifikanz (bei Östrogenmonotherapie/ET) oder über ein nicht signifikantes relatives Risiko/Odds Ratio von ≥ 1 (Östrogen-Gestagen-Therapie/EPT) [9].

Im Jahr 2013 haben Luo et al. [10] die Daten der Women's Health Initiative verwendet, um die Auswirkungen der Hormontherapie auf das DCIS-Risiko in 2 Gruppen zu bewerten (Anwender von „conjugated equine estrogens“/CEE + Medroxyprogesteronacetat/MPA oder alleinige CEE-Anwender gegen Nichtanwender). Im Vergleich zu Nichtanwendern war CEE + MPA über einen Zeitraum von durchschnittlich 11 Jahren nicht signifikant mit einem höheren DCIS-Risiko assoziiert. Entsprechende Ergebnisse von Beobachtungsstudien belegen ein erhöhtes Risiko für DCIS bei CEE + MPA-Anwenderinnen im Vergleich zu Frauen, die keine Anwenderinnen waren (HR = 1,65; 95%-KI 1,25–2,19). Es bestand kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der alleinigen Therapie mit CEE und dem Risiko von DCIS.

► **Tab. 1** Empfehlungen zur HRT nach gynäkologischen Malignomen.

HRT nach:	histologische Einteilung	Empfehlung	Kommentare
Mammakarzinom	invasives Mammakarzinom	grundsätzlich kontraindiziert	nicht hormonale Alternativen bevorzugen
	DCIS	keine Daten	HRT bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität kann erwogen werden
Endometriumkarzinom		grundsätzlich kontraindiziert	nicht hormonale Alternativen bevorzugen Stadium FIGO I: eine HRT kann erwogen werden kombinierte HRT bevorzugen
Uterussarkom	Karzinom Sarkome, Adenosarkome	kann erwogen werden	–
	Leiomyosarkome, endom. Stromasarkome	grundsätzlich kontraindiziert	–
Ovarialkarzinom	epitheliale Ovarialtumoren	Risiko-Nutzen-Abwägung	kein risikosteigernder Effekt Gesamtüberleben verlängert RCTs erforderlich
	seltene Arten	nicht empfohlen bzw. nicht genug Daten	–
PBSO bei BRCA-Mutation	an Mamma-Ca erkrankt	kontraindiziert	bis zum Alter der natürlichen Menopause
	nicht erkrankt	kann angeboten werden	ET bevorzugen
Zervixkarzinom	Plattenepithelkarzinom	nicht kontraindiziert	–
	Adenokarzinome		EPT bevorzugen
Vaginakarzinom	Plattenepithelkarzinome	nicht kontraindiziert	–
	Adenokarzinom	keine Daten	am häufigsten nach in utero Diethylstilbestrol-Exposition
Vulvakarzinom	Plattenepithelkarzinome	nicht kontraindiziert	–
	Adenokarzinom	keine Daten	–

Daten aus der CEE-Gruppe zeigten, dass das DCIS-Risiko in der Behandlungsgruppe nicht signifikant niedriger war als in der Placebogruppe. Diese Analyse legt nahe, dass die kombinierte Einnahme von Östrogen plus Gestagen bei Frauen nach der Menopause das DCIS-Risiko erhöhen kann. Ob die alleinige Anwendung von Östrogen mit DCIS assoziiert ist, muss weiter untersucht werden.

Zu der Anwendung einer HRT nach DCIS gibt es kaum Daten, sodass keine evidenzbasierende Empfehlung abgeleitet werden kann.

Die oben genannten verschiedenen Ergebnisse tragen zu einer kleinen Literatur bei, die nicht schlüssig bleibt. Solange die Fragen offenbleiben, wie eine HRT mit dem DCIS-Risiko korreliert und ob das DCIS ebenfalls eine Kontraindikation zur HRT darstellt, sollte eine HRT nicht routinemäßig nach DCIS vorgeschlagen werden. Trotzdem kann der Nutzen einer HRT für einzelne Frauen von Bedeutung sein [11] (► **Tab. 1**).

HRT nach Endometriumkarzinom

Studien wie z. B. die WHI-Studie und die Million-Women-Studie haben gezeigt, dass eine chronische Östrogenexposition des Endometriums das Risiko für Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom erhöht, während die Zugabe von Gestagen den

Endometriumschutz gewährleistet. Jedoch gibt es keine ausreichenden Daten zur HRT nach Endometriumkarzinom.

Die verfügbaren Daten (sowohl die einzelne RCT als auch Metaanalysen) deuten nicht auf ein signifikantes Rezidivrisiko, wenn die HRT nach Behandlung bei Endometriumkarzinom im Frühstadium angewendet wird. Es liegen keine Informationen zur Verwendung von HRT bei Endometriumkarzinomen im höheren Stadium vor (FIGO-Stadium II und höher) [12].

Ebenso zeigte eine systematische Review von 2020 [13], dass die Verwendung von HRT keinen negativen Einfluss auf die Prognose bei Endometriumkarzinom-Überlebenden in den Tumorstadien I und II hatte. Unklar bleibt jedoch der Einfluss von HRT bei Frauen mit höheren Tumorstadien. Die Entscheidung gegen oder für die Anwendung einer HRT nach Behandlung von Endometriumkarzinom sollte bei eingeschränkter Lebensqualität und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Evidenz hierfür nur limitiert ist, individualisiert werden. Insbesondere in den Frühstadien scheint eine HRT zumindest nicht zu einer relevanten Risikosteigerung zu führen. Die HRT wurde nach 1 bis 60 Monaten krankheitsfreiem Überleben (nach der Operation) eingeleitet, in den meisten Fällen lag der Zeitraum nach der Operation jedoch zwischen 3 und 12 Monaten.

Basierend auf eine Metaanalyse von 2014, wenn eine HRT nach Endometriumkarzinom in Frage kommt, sollte lieber eine kombinierte HRT empfohlen werden. Die Metaanalyse konnte zeigen,

dass Östrogen und Gestagen-HRT eine schützende Wirkung gegen das Wiederauftreten von Krebs hatte, wohingegen eine reine Östrogentherapie diesen Effekt nicht zeigte [14].

Crandall et al. [15] haben Daten von Teilnehmern der WHI-Studie bezogen auf die vaginale Verwendung von Östrogenen und das Risiko für unter anderem Endometriumkarzinom ausgewertet. Bei Frauen mit intaktem Uterus unterschied sich das Risiko für Endometriumkarzinom nicht signifikant von Frauen, die vaginale Östrogene verwendeten, sowie von Frauen, die keine Anwenderinnen waren. Bei Frauen, die schon an Endometriumkarzinom erkrankt sind, kann ein erhöhtes Rezidivrisiko durch eine vaginale ET nicht ausgeschlossen werden. Bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität aufgrund von urogenitalen Beschwerden (vaginales Trockenheitsgefühl, Dyspareunie, Drang- und Belastungsinkontinenz) und damit bei Beeinträchtigung der Sexualität und Lebensqualität der Frau sollten gemäß den Leitlinien der DGGG, OEGGG und SGGG zunächst nichthormonale Alternativen bevorzugt werden. Die Datenlage ist zu schwach, um generalisierte Empfehlungen auszusprechen. Da eine onkologische Sicherheit nicht gegeben werden kann, sollte die Anwendung lokaler Östrogene nach Therapie eines Endometriumkarzinoms im Sinne eines „informed consent“ mit der Patientin besprochen werden.

Zusammenfassend kann, laut dem Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG, sowohl eine systemische HRT als auch eine lokale ET nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit nicht hormonalen Alternativen erwogen werden (► **Tab. 1**).

HRT nach Uterussarkom

Uterussarkome umfassen Leiomyosarkome, Karzinosarkome, Adenosarkome und endometriale Stromasarkome. Es wurde berichtet, dass endometriale Stromasarkome Östrogen- und Progesteronrezeptoren überexprimieren und dass Östrogen-HRT und Tamoxifen den Krankheitsverlauf nachteilig beeinflussen. Eine HRT bei diesen Tumoren sollte daher vermieden werden. Obwohl Leiomyosarkome Östrogen- und Progesteronrezeptoren ebenso sehr häufig überexprimieren, ist die Datenlage kontrovers. Da eine Entfernung der Eierstöcke das 5-Jahres-Gesamtüberleben nicht verbesserte, schlagen einige Autoren vor, dass das Leiomyosarkom nicht hormonsensitiv ist und von daher eine HRT erwogen werden kann. Andere halten die HRT jedoch für zu riskant, solange es keine direkten Daten gibt, um die Sicherheit zu belegen. Bei Karzinosarkomen und Adenosarkomen kann die HRT angewendet werden [16] (► **Tab. 1**).

HRT nach Ovarialkarzinom

Bei Patientinnen nach behandeltem Ovarialkarzinom kann eine natürliche oder therapieinduzierte postmenopausale Situation vorliegen. Die daraus resultierenden klimakterischen Beschwerden können die Lebensqualität stark einschränken. Vor allem junge Frauen, die nach der Therapie postmenopausal sind, haben ein höheres Risiko für Erkrankungen wie z. B. koronare Herzkrankheit oder Osteoporose. Zur Sicherheit einer HRT nach Ovarialkarzinom liegen nicht viele Studien vor [17]. Die Mehrheit der Studien beziehen sich auf epitheliale Ovarialtumoren, die etwa 90% aller malignen Ovarialtumoren entsprechend ausmachen. Eine HRT er-

scheint das Rezidivrisiko nicht zu erhöhen und verlängert sogar das Überleben signifikant [16, 18]. Für die Anwendung einer HRT nach selteneren Arten von Ovarialkarzinom gibt es nicht genug Daten. Nach Keimzelltumoren bringt die HRT vermutlich kein zusätzliches Rezidivrisiko mit. Nach endometrioidem Ovarialkarzinom wird die Vermeidung einer HRT empfohlen [16].

Eine neue systematische Übersichtsarbeit von Cochrane Database kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine HRT das Gesamtüberleben bei Frauen, die sich einer chirurgischen Behandlung wegen *epithelialer* Ovarialkarzinome unterzogen haben, geringfügig verbessert, aber die Evidenzsicherheit hierfür ist gering. Die Autoren betonen, dass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden können, und dass zukünftige gut konzipierte RCTs erforderlich sind, um die onkologische Sicherheit zu prüfen [19].

Die o.g. Studien weisen eine Reihe von Schwächen auf (z. B. vorzeitiger Abbruch, Kollektivheterogenität), sodass die Sicherheit einer HRT nach Ovarialkarzinom weiterhin unklar bleibt und keine zuverlässige Aussage zur onkologischen Sicherheit gemacht werden kann. Da jedoch alle Studien gezeigt haben, dass kein risikosteigernder Effekt, sondern eine Risikoreduktion vorliegt, kann laut dem Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG, eine HRT bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität und nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden. Insbesondere besteht bei jungen Frauen nach iatrogenen Menopause ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, sodass bei diesem Kollektiv eine HRT sinnvoll erscheint (► **Tab. 1**).

HRT nach prophylaktischer bilateraler Salpingo-Oophorektomie (PBSO)

Eine besondere Gruppe sind Frauen, die ein erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs haben, aufgrund einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation. Eine risikomindernde Salpingo-Oophorektomie wird bei den noch nicht erkrankten Frauen vor den Wechseljahren empfohlen [20]. Die Rolle der Hormonersatztherapie (HRT) bei BRCA-Mutationsträgern, die sich einer PBSO unterziehen, wurde kontrovers diskutiert. In der Allgemeinbevölkerung ist eine vorzeitige Menopause mit einer schlechteren Lebensqualität und kognitiven Funktion sowie einem erhöhten Risiko für Knochen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden, sodass die HRT bis zum durchschnittlichen Alter der Menopause empfohlen wird [21]. Zum HRT- und Brustkrebsrisiko sind kontroverse Daten veröffentlicht. Für BRCA-Mutationsträger ist eine mögliche Erhöhung des bereits erhöhten Brustkrebsrisikos von großer Bedeutung. Obwohl die Evidenz begrenzt ist, bringt die HRT nach PBSO Vorteile mit sich und scheint keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko nach prophylaktischer Mastektomie bei BRCA-Mutationsträgern zu haben [22].

Bei BRCA-Mutationsträgern, die sich einer PBSO unterziehen und nicht an Mammakarzinom erkrankt sind, kann die HRT bis zum Alter der natürlichen Menopause angeboten werden. Ebenso wenn eine prophylaktische Mastektomie schon durchgeführt wurde. Bei BRCA-Mutationsträgern, die schon an Mammakarzinom erkrankt sind, ist eine HRT kontraindiziert.

Das nicht erhöhte Brustkrebsrisiko einer HRT nach PBSO bei BRCA-Mutationsträgern wird auch in der Metaanalyse von Marchetti et al. bestätigt [23]. Der Vergleich der verschiedenen HRT-Schemata legt nahe, dass Östrogen allein mit dem niedrigsten BC-Risiko assoziiert ist. Bei BRCA-Mutationsträgern, die an Mammakarzinom erkrankten, ist eine HRT kontraindiziert [16] (► **Tab. 1**).

HRT nach Zervixkarzinom

Bei Gebärmutterhalskrebs geht es in 80–90% der Fälle um ein Plattenepithelkarzinom, und es ist bekannt, dass Plattenepithelkarzinome nicht östrogenabhängig sind. Ploch et al. hatten vor Jahrzehnten schon gezeigt [24], dass die HRT entweder nur in Östrogen oder in einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Form für die Patienten vorteilhaft war. In der HRT-Gruppe betrug die Rezidivwahrscheinlichkeit 20% und das 5-Jahres-Gesamtüberleben 80%, in der Kontrollgruppe hingegen 32 bzw. 65%.

In 10–20% der Gebärmutterhalskrebsfälle geht es um zervikale Adenokarzinome, die eine deutliche Risikoerhöhung unter alleiniger Östrogentherapie aufweisen (OR = 2,7; 95%-KI: 1,1–6,8). Das Risiko ist aber bei Anwendung einer kombinierten ET bei den Adenokarzinomen nicht mehr nachweisbar RR 1,1 (95%-KI: 0,26–5,0) [25]. In diesem Fall ist das biologische Verhalten ähnlich dem des Endometriumkarzinoms. Dementsprechend ist eine kombinierte Therapie mit Östrogen-Gestagen-Regime zu bevorzugen. Zweifellos ist behandelter Gebärmutterhalskrebs nach unserem derzeitigen Kenntnisstand keine Kontraindikation für eine HRT [26]. Dennoch zeigte eine Studie innerhalb Deutschlands, dass weniger als die Hälfte aller Frauen nach der Diagnose einer iatrogenen Menopause nach Zervixkarzinom eine Beratung und/oder ein Rezept für eine HRT erhielten. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit klarerer Richtlinien zur HRT [27] (► **Tab. 1**).

HRT nach Vaginal- und Vulvakarzinom

Die meisten Vaginal- und Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome und damit nicht hormonabhängig [28]. Somit ist die HRT nicht kontraindiziert.

Das vaginale (klarzellige) Adenokarzinom entwickelt sich am häufigsten nach In-utero-Diethylstilbestrol-Exposition [29], und das vulväre Adenokarzinom kann sich aus den Bartholin-Drüsen entwickeln. Diese Formen sind zu selten und es mangelt an Daten über ihre Beziehung zur HRT. Jedoch finden sich einige sporadische Berichte in der Literatur, die einen Zusammenhang zwischen Östrogenexposition und vaginalem Adenokarzinom vorschlagen [30]. Aufgrund der mangelhaften Datenlage kann keine klare Anleitung gegeben werden (► **Tab. 1**).

Schlussfolgerung

Patientinnen, die an gynäkologischen Malignomen (z. B. Mamma-, Endometrium- oder Ovarialkarzinom) erkrankten und während adjuvanter Therapiemaßnahmen bzw. nach Abschluss der Primärbehandlung unter Symptomen bzw. Folgen einer natürlichen bzw. therapiebedingten Ovarialfunktionseinschränkung leiden, erwägen eine HRT. Da diese Erkrankungen hormonabhängig sind, steigert eine HRT möglicherweise das Rezidivrisiko.

Die Datenlage zur Beurteilung der onkologischen Sicherheit einer HRT nach o. a. Malignomerkrankungen ist insgesamt unzureichend. Die Metaanalysen zeigen überwiegend keine Steigerung des Rezidivrisikos. Aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und anderer methodischer Schwächen sind die Studien jedoch unzureichend, um die Sicherheit einer HRT nach abgeschlossener onkologischer Therapie zu etablieren. Für die 3 Malignome liegen jeweils auch randomisierte Studien vor, die bei einer HRT-Anwendung nach Mammakarzinom ein erhöhtes Rezidivrisiko erbrachten, für das Endometriumkarzinom keine Risikosteigerung und für das Ovarialkarzinom sogar eine Verbesserung des Überlebens zeigten. Alle Studien haben jedoch eine Reihe von methodologischen Schwächen, sodass die Sicherheit der HRT nach den genannten Malignomen unklar ist. Eine HRT nach Mamma-, Endometrium- oder Ovarialkarzinomkrankung ist daher kontraindiziert. Bei ausgeprägter Beeinträchtigung der Lebensqualität durch klimakterische Symptome und Versagen nicht hormoneller Alternativen kann sie im Einzelfall nach entsprechender Aufklärung erwogen werden. Nach Vulva-, Vaginal- oder Zervixkarzinom besteht in der Regel keine Kontraindikation für eine HRT. Beim Ovarialkarzinom, Uterussarkom, Zervixkarzinom und Vaginal-/Vulvakarzinom sollte zusätzlich auf die histologische Einteilung geachtet werden.

Zusammenfassend kann eine HRT bei entsprechender Indikation auch nach gynäkologischen Malignomen erwogen werden. In dem Fall sind nicht hormonelle Alternativen in der Regel zu bevorzugen. Eine detaillierte Anamnese (Überprüfung der Indikation, Art des Malignoms, histologische Einteilung, Tumorstadium, biologische Merkmale, z. B. ER/PR-Status bei Mamma-Ca) ist notwendig, und die Entscheidung für oder gegen eine HRT soll immer individualisiert erfolgen und im Sinne eines „informed consent“ mit der Patientin besprochen werden.

Erste Daten deuten darauf hin, dass Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) einen klinisch signifikanten Effekt auf die Reduzierung von Hitzewallungen haben kann. Gesundheitsdienstleister sollten die Evidenz zu CAM berücksichtigen, um einen integrativen Gesundheitsansatz für das Symptomanagement in den Wechseljahren bereitzustellen [31].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al.; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 531–539
- [2] Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 585–597. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.002
- [3] Bacon JL. The Menopausal Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017; 44: 285–296. doi:10.1016/j.ogc.2017.02.008
- [4] Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: An update. *Maturitas* 2016; 86: 53–58. doi:10.1016/j.maturitas.2016.01.007
- [5] Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017; 20: 91–96. doi:10.1080/13697137.2017.1280251

- [6] Antoine C, Liebens F, Carly B et al. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Hum Reprod* 2007; 22: 616–622
- [7] Untch M, Beckmann MW, Emons G et al. The LIBERATE Study: Hormone Replacement Therapy with Tibolone Increases the Risk of Recurrence and Metastases in Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2009; 69: 199–201
- [8] Donders G, Neven P, Moegele M et al. Ultra-low-dose estradiol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor(R)) 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: 371–379
- [9] Calvoressi L, Stowe MH, Carter D et al. Postmenopausal hormone therapy and ductal carcinoma in situ: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 161–168
- [10] Luo J, Cochrane BB, Wactawski-Wende J et al. Effects of menopausal hormone therapy on ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 915–925
- [11] Sourouni M. Hormonersatztherapie und duktales Carcinoma in situ. *J Gynäkolog Endokrinol CH* 2019; 22: 100–104
- [12] Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (5): CD008830
- [13] Di Donato V, Palaia I, D’Aniello D et al. Does Hormone Replacement Therapy Impact the Prognosis in Endometrial Cancer Survivors? A Systematic Review. *Oncology* 2020; 98: 195–201
- [14] 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* 2014; 50: 1628–1637
- [15] Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018; 25: 11–20
- [16] Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors-Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 63–78. doi:10.1007/s12253-018-00569-x
- [17] Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 355–362
- [18] 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: 4138–4144. doi:10.1200/JCO.2015.60.9719
- [19] Saeib N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T et al. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (1): CD012559
- [20] Mau C, Untch M. Prophylactic Surgery: For Whom, When and How? *Breast Care (Basel)* 2017; 12: 379–384
- [21] Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016; 106: 1588–1599
- [22] Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP et al. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 192–200
- [23] Marchetti C, De Felice F, Boccia S et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A Meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 132: 111–115
- [24] Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987; 26: 169–177
- [25] Angioli R, Luvero D, Armento G et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 124: 51–60
- [26] Vargiu V, Amar ID, Rosati A et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature. *Climacteric* 2021; 24: 120–127. doi:10.1080/13697137.2020.1826426
- [27] Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol* 2017; 147: 597–600
- [28] Sherman KJ, Daling JR, McKnight B et al. Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study. *J Reprod Med* 1994; 39: 857–861
- [29] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878–881
- [30] Somoye GO, Gull S. Adenocarcinoma of the vaginal vault following prolonged unopposed oestrogen hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 220–221. doi:10.1080/01443610500050991
- [31] Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med* 2019; 24: 2515690X19829380