Hormonersatztherapie bei gynäkologischen Malignomen und Brustkrebs

Gynäkologe Nr. 6, 2014
B. Rösing, N. Maas, J Nelen

Problemstellung

- Die Therapie des Mammakarzinoms oder auch gynäkologischer Malignome führt häufig zur iatrogenen Menopause

- Die Ausprägung der Symptome ist wegen des schlagartigen Hormonentzugs oft besonders quälend

- Eine Hormonersatztherapie könnte schlagartig Abhilfe schaffen, wird aber oft – auch aus Unsicherheit des Arztes- nicht verordnet

Wann ist die Indikation zur HRT gegeben?!

- bei allen Frauen, die einen ovariellen Funktionsverlust
  vor dem 40. LJ zu beklagen haben, die darunter leiden und bei denen

- wenn keine Kontraindikationen bestehen
  (Z.n. hormonabhängig wachsender Tumor,
  Thrombose in der Anamnese….)

Wichtig:

bei richtiger Indikation hat der frühe Einsatz der HRT

keine lebensverkürzende, sondern eine lebensverlängernde Wirkung:
Die Mortalität wird um 30% reduziert ((RJ Santen, 2009)

Wann ist die Hormonersatztherapie bei Z.n. Endometriumkarzinom od. Zervixkarzinom möglich ?!

gut 90% der Endometriumkarzinom wachsen Estrogen abhängig.

Die Annahme, eine HRT sei bei Z.n. Endometriumkarzinom oder Zervixkarzinom generell kontraindiziert, ist wissenschaftlich nicht belegt.

Endometrium-Ca FIGO I-II, Leiomyosarkom, Zervixkarzinom:

- **HRT möglich**

Endometrium Ca >= FIGOIII, niedrig differenziertes Sarkom, Endometriales Stramasarkom oder undifferenziertes endometriales Karzinom:

- **HRT kontrainidziert**

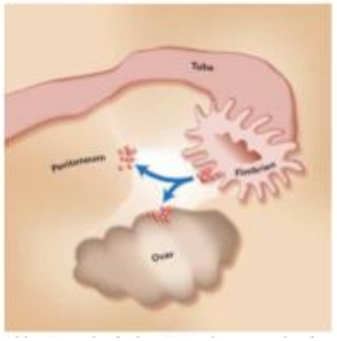
Wann ist die Hormonersatztherapie bei Z.n. Vulva- oder Vaginalkarzinom möglich ?!

Im Falle eines Vulvakarzinoms kann eine HRT oder auch lokal Estrogen ohne Einschränkungen appliziert werden

Beim HPV assoziierten Plattenepithelkarzinom der Vagina sind Hormone ebenfalls unbedenklich.

Das Vaginalkarzinom der jüngeren Frau ist häufig ein Adenokarzinom. Hier sind die Auswirkungen der HRT unklar.

Wann ist die Hormonersatztherapie bei Z.n. Ovarialkarzinom möglich ?!



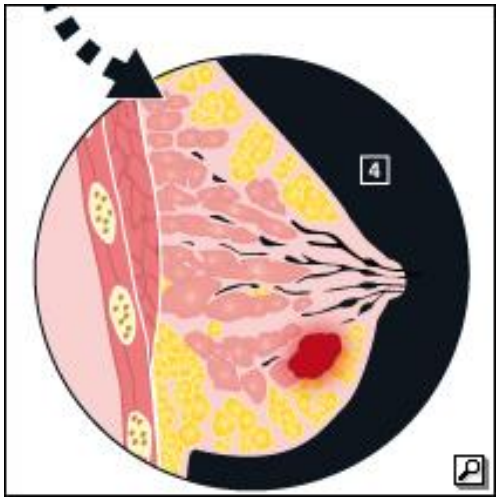
In 90% der Fälle besteht ein epitheliales Ovarialkarzinom.

In insgesamt 5 Studien wurde kein Einfluss der HRT auf das DFS oder OS gesehen.
In eine der prospektiv geführten Studien (Mascarhenas, n=649) war das OS sogar signifikant gebessert (HR=0,57, KI 0,42-0,78)
HRT sind ohne Einschränkungen indizierbar

Keimzelltumore des Ovars:
HRT bei den meist jungen Frauen indiziert

Granulosazelltumoren wachsen hormonabhängig, eine HRT sollte sehr zurückhaltend- und nur im Einzelfall erwogen werden

Wann ist die Hormonersatztherapie bei Z.n. Mammakarzinom möglich ?!



Bei Z.n. Mamma Ca gibt es zwei prospektive, randomisierte Studien:

1. HABITS Studie (Lancet 2004, Homberg 2008)

   n=442 FU im median 4 Jahre
   Die Studie wurde *vorzeitig abgebrochen*, da in der HRT Gruppe mehr Rezidive des Mammakarzinoms registriert wurden:
   Rezidivrate
   17/221 vs 39/221, HR 2,4 (KI 1,3-2,4)
   Nach 5 Jahren RR 22% vs 8% in der Kontrollgruppe
   Die Mortalität war nach dieser Zeit nicht signifikant unterschiedlich

Wann ist die Hormonersatztherapie bei Z.n. Mammakarzinom möglich ?!

Zweitens: Stockholm Studie (Design entsprechend HABITS)

Auch in dieser prospektiv geführten, randomisierten Studie
(n=188 HRT n=190 Kontrolle)
war die HRT von Nachteil:

Auswertung nach 10,8 Jahren:
Mit RR 25% vs 32% unter HRT war die Rezidivrate zwar nicht signifikant erhöht,
die kontralateralen Rezidive mit 4 vs. 14 nach HRT aber erheblich höher

Faszit: Die HRT erhöht die Rezidivrate bei Z.n. BC, scheint allerdings nicht das Gesamtüberleben zu beeinträchtigen.

Wann ist die Hormonersatztherapie bei Z.n. Mammakarzinom möglich ?!

LIBERTATE Studie:
Tibolon schien in einer Osteoporosepropyhaxestudie (LIFT) einen prophylaktischen Wert vor bzgl. Mammakarzinom zu haben.

Auf Basis dieser Theorie Konzept LIBERTATE:
Patientinnen nach BC erhielten Tibolon oder Plazebo :
58% waren N1, 70% ER positiv
n= 1579 erhielt Tibolon n=1569 erhielt Placebo

Nach FU von 4,5 Jahren:
237 vs 165 Rezidive (40% mehr in Tibolongruppe) HR 1,4 (KI 1,14-1,7)
Bei ER negativen Patientinnen war die Rezidivrate 15% höher

Fazit:
Auch von einer Therapie mit Tibolon muss dringend abgeraten werden

Wann ist die Hormonersatztherapie bei Z.n. Mammakarzinom möglich ?!

Nur, wenn keine anderen Maßnahmen gegen die Beschwerden helfen und die Patientin keinerlei LQ hat

Was kann der Patientin geraten werden?!

- 0,5 bis 1mg Estriol oder 10µg Estradiol lokal appliziert bei Atrophie-beschwerden:
  die systemischen Hormonspiegel bleiben im postmenopausalen Bereich

- Venlafaxin 37,5 bis 150mg pro Tag
- Gabapentin 900mg pro Tag
- Clonidinpflaster
- Akkupunktur (Walker EM JCO 2010: so effektiv wie Venlafaxin)
- life style (Körpergewicht, Sport, Kleidung, Alkohol….)
- Minoxidil bei Haarausfall
- o Phytoestrogene haben in einer Metaanalyse von 30 Studien keinen Effekt gezeigt

Fazit:

- Eine HRT sollte auch bei Z.n. gynäkologischen Karzinomen nicht kategorisch ausgeschlossen werden.

- Bei Z.n. Mammakarzinom sollte die HRT eine absolute Ausnahme darstellen

- Eine HRT sollte nur bei klimakterischen Beschwerden erwogen werden
- Die Dosis ist grundsätzlich so niedrig wie möglich zu wählen, eine transdermale Applikation reduziert das Thromboserisiko signifikant

- Die Zeitdauer kann durch Auslassversuch eruiert werden.
- Eine ausschleichende Dosierung z.B. mit Gel über 3 Monate bietet sich an

- Venlafaxin und Gabapentin bilden mögliche Alternativen, wenn Akupunktur und life Style Veränderungen keinen ausreichenden Erfolg mit sich brachten