

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, The Lancet, published online August 29, 2019

Und eine HRT «macht» doch Brustkrebs!?

Eine Stellungnahme von Prof. Dr. med. Petra Stute, Präsidentin der Schweizerischen Menopause Gesellschaft

Am 29. August 2019 wurde in der hochrangigen Zeitschrift The Lancet eine Auswertung von 58 epidemiologischen retro- und prospektiven Studien zur Assoziation (!) einer menopausalen Hormontherapie (MHT) und Brustkrebsrisiko veröffentlicht.

Im Folgenden sollen einige Aspekte der Studie und deren Ergebnisse detailliert betrachtet werden.

1. Was sind die Kernaussagen der Studie?

- Alle systemischen MHT waren mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos assoziiert. Das Risiko nahm mit Therapiedauer zu. Das Risiko war für Östrogen-Gestagen-MHT (EPT) höher als für Östrogen-mono-MHT (ET).
- Für derzeitige EPT Anwenderinnen bedeutet dies ein relatives Risiko (RR) von 1.60 (95% KI 1.52–1.69) (1.-4. Jahr) bzw. RR 2.08 (95% KI 2.02–2.15) (5.-14. Jahr). Die kontinuierlich-kombinierte EPT ist mit einem höheren Risiko als die sequentiell-kombinierte EPT assoziiert.
- Für derzeitige ET Anwenderinnen bedeutet dies ein RR 1.17 (95% KI 1.10–1.26) (1.-4. Jahr) bzw. RR 1.33 (95% KI 1.28–1.37) (5.-14. Jahr).
- Das Alter bei Start der MHT hat keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko.
- Das Risiko für Brustkrebs ist auch nach Absetzen der MHT je nach vorheriger Anwendungsdauer weiterhin erhöht.
- Je höher der BMI desto höher das (ER positive) Brustkrebsrisiko. Eine ET erhöht nur bei schlanken Frauen das Brustkrebsrisiko, nicht aber bei Adipösen. Eine EPT erhöht das Brustkrebsrisiko in jeder BMI-Kategorie, der additive Effekt ist aber bei adipösen geringer ausgeprägt als bei schlanken Frauen.
- In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass,

- wenn eine 50-jährige übergewichtige Frau eine 5-jährige kontinuierlich-kombinierte EPT durchführt, innerhalb der nächsten 20 Jahre 1 von 50 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten wird.
- wenn eine 50-jährige übergewichtige Frau eine 5-jährige sequentiell-kombinierte EPT durchführt, innerhalb der nächsten 20 Jahre 1 von 70 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten wird.
- wenn eine 50-jährige übergewichtige Frau eine 5-jährige ET durchführt, innerhalb der nächsten 20 Jahre 1 von 200 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten wird.

2. Wie hoch ist das Basisrisiko für Brustkrebs?

Das Risiko für Brustkrebs ist für «durchschnittlich gewichtige» Nicht-MHT-Anwenderinnen altersabhängig wie in Tabelle 1 dargestellt. Interessanterweise entspricht ein «durchschnittliches» Gewicht einem BMI > 25, also Übergewicht, das per se mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert ist. In der aktuellen Studie bezieht sich das zusätzliche Risiko auf einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum (50-69 Jahre). Das relative Basisrisiko für die Diagnose Brustkrebs beträgt in diesem Zeitraum 6.3%, d.h. 63 von 1000 Frauen werden zwischen 50 und 69 Jahren die Diagnose Brustkrebs erhalten. In der WHI Studie betrug das relative Risiko für Brustkrebs bei einer 5-jährigen EPT 1.24. Dies bedeutet, dass drei zusätzliche Frauen zwischen 50 und 55 Jahren die Diagnose Brustkrebs erhalten werden (das relative Basisrisiko beträgt in dieser Alterskategorie 1.3% (siehe Tabelle 1), d.h., dass 13 von 1000 50-jährigen Frauen innerhalb der nächsten 5 Jahre die Diagnose Brustkrebs erhalten werden). Legt man nun die relativen Risiken der aktuellen Studie zu Grunde (kontinuierlich-kombinierte MHT: RR 1.60 (95% KI 1.52–1.69) (1.-4. Jahr)), dann werden 7 Frauen innerhalb der ersten vier Jahre zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten; also etwas mehr als in der RCT WHI.

Alter [Jahre]	5-Jahres- Risiko				10-Jahres-Risiko		20- Jahres- Risiko
	50-54	55-59	60-64	65-69	50-59	55-64	50-69
Alle Frauen	1.40 %	1.40 %	1.71 %	2.09 %			

Frauen ohne MHT	1.33 %	1.33 %	1.63 %	1.99 %	2.7 %	3.0 %	6.3 %
--------------------	--------	--------	--------	--------	-------	-------	-------

Tabelle 1: Altersabhängiges Brustkrebsrisiko.

Wie diese Unterschiede in den relativen Risiken erklärt werden können, folgt nun im weiteren Verlauf:

3. Welche Studien wurden in die Auswertung eingeschlossen?

Alle epidemiologischen Studien zum Thema MHT und postmenopausaler Brustkrebs, die seit 1992, dem Beginn der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, identifiziert wurden UND Angaben zum zuletzt (!) angewandten MHT Typ, Anwendungsdauer inkl. Zeitdauer seit MHT Stopp sowie BMI machten, erfüllten die Einschlusskriterien. Ab 2001 kam als zusätzliches Einschlusskriterium hinzu, dass die jeweilige Studie mindestens 1000 inzidente invasive Brustkrebsfälle beinhalten musste. Am Stichtag 1. Januar 2018 erfüllten 58 (24 prospektive, 34 retrospektive) Studien diese Kriterien und wurden für die Auswertung herangezogen. Da keine randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) die geforderten mindestens 1000 Brustkrebsfälle aufweisen konnte, wurde keine der bekannten RCTs berücksichtigt (PEPI, ERA, WEST, ESPRIT, DOPS, WHI, WISDOM, HERS). Interessanterweise hat von den genannten RCTs nur der WHI-Studienarm mit der kombinierten MHT ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko nach 5.5 Jahren Anwendungsdauer gezeigt.

In der vorliegenden Auswertung wurde eine Studie als «prospektiv» definiert, wenn Informationen zu u. a. MHT vor der Diagnose Brustkrebs erfasst wurden. Eine Studie wurde dagegen als «retrospektiv» definiert, wenn Informationen zu u. a. MHT erst nach der Diagnose Brustkrebs erfasst wurden. Das heisst, dass in den sog. «retrospektiven» Studien an Brustkrebs erkrankte Frauen erst nach (!) der Diagnosestellung zu ihrer früheren MHT befragt wurde. Dies entspricht nicht der üblichen Definition von “prospektiv” und “retrospektiv”: Eine prospektive Studie dient der Untersuchung einer Hypothese zur Wirksamkeit oder zum Effekt einer Behandlung. Die Daten in einer solchen Studie werden nach der Hypothesenaufstellung eigens für die Prüfung der Hypothese gesammelt. In einer retrospektiven Studie hingegen kann man z. B. nach Aufstellung der Hypothese vorhandene Datenbanken durchsuchen und daraus Daten entnehmen. Es ist also davon auszugehen, dass einige in der aktuellen Studie als «prospektiv» deklarierten Studien in Wahrheit retrospektive Studien waren und dass die als «retrospektiv» deklarierten Studien anfällig für Erinnerungsbias waren, da die gegebenen Informationen nicht

immer objektiviert wurden. Die prospektive Studie, die mit Abstand die meisten Fälle und Kontrollen lieferte ist die berühmte und wegen ihrer methodischen Schwächen berüchtigte One Million Women Study (n=43'022 Fälle und n=169'041 Kontrollen). Nicht berücksichtigt wurde interessanter Weise die französische prospektive Kohortenstudie E3N, sondern stattdessen die methodisch schwächere EPIC Studie (E3N ist Teil von EPIC, wobei jedoch E3N regelmässig Daten von den Teilnehmerinnen erfasst und EPIC nicht).

4. Welches Studiendesign wurde für die Risikoberechnung gewählt?

Insgesamt wurden 143'887 postmenopausale Frauen mit invasivem Mammakarzinom (Fälle) und 424'972 ohne Mammakarzinom (Kontrollen) eingeschlossen. Die 24 prospektiven Studien lieferten $\frac{3}{4}$ der Fälle. Nur diese wurden für die Berechnung der relativen Risiken berücksichtigt (n=108'647 Fälle und n=382'347 Kontrollen). Sie bildeten die Basis einer sog. Nested-Case-Control-Studie. Die an Brustkrebs erkrankten Frauen wurden mit jeweils zufällig gewählten Kontrollen aus der gleichen Studie nach den Kriterien Alter und Herkunftsregion gematcht. Dieses Studiendesign entspricht einem Evidenzlevel IIb.

5. Welche Charakteristika hatten die postmenopausalen Frauen in den Studien?

Die Erstdiagnose Mammakarzinom erfolgte im Durchschnitt im Jahr 2005 (IQR 2000–09) in einem mittleren Alter von 65 Jahren (SD 7). 51% der Frauen mit Brustkrebs hatten zu irgendeinem Zeitpunkt eine MHT eingesetzt. Das mittlere Menopausenalter betrug 50 Jahre (SD 5) und das mittlere MHT Startalter ebenfalls 50 Jahre (SD 6). Die mittlere Anwendungsdauer betrug bei derzeitigen Anwenderinnen 10 Jahre (SD 6) und bei früheren Anwenderinnen 7 Jahre (SD 6). Eine «derzeitige» MHT wurde definiert als MHT bis zu maximal 5 Jahre zurückliegend («last recorded»). Die Definition von «current» und «past» MHT use variiert stark in Studien, so dass z.B. Frauen, die in der aktuellen Studie als «current user» deklariert wurden in anderen Studien «past user» gewesen wären.

6. Welche MHT Typen wurden eingesetzt?

Es wurde grob zwischen Östrogen-Gestagen-MHT (EPT) und Östrogen-mono-MHT (ET) unterschieden. Der Östrogentyp (konjugierte equine Östrogen, Estradiol) und die Applikationsart der Östrogene (oral, transdermal) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Folgende Gestagentypen wurden in EPT unterschieden: MPA, NETA, LNG, NOMAC, MP, DYD und Promegestone. Mit Abstand am häufigsten wurden MPA und NETA

eingesetzt, was die Dominanz älterer und US-Amerikanischer Studien widerspiegelt. Nur 39 Frauen mit Brustkrebs hatten zuvor EPT mit bioidentischem MP eingesetzt. 235 Frauen mit Brustkrebs hatten zuvor reine Gestagene eingesetzt (MPA, NETA). Da eine Gestagenmonotherapie eher selten heutzutage zur Behandlung von menopausalen Symptomen eingesetzt wird, muss davon ausgegangen werden, dass entweder die Indikation für eine Hormontherapie eine andere oder aber die Dosis deutlich höher als die heutigen Gestagendosen gewesen sein muss.

Fazit

Die aktuelle Studie zeigt ein nachhaltig höheres Risiko für Brustkrebs unter einer MHT, v.a. für kontinuierlich-kombinierte EPT Präparate. Es wurden nur epidemiologische Studien mit einem erhöhten Risiko für Bias eingeschlossen. Alle RCT bis auf eine (WHI-EPT-Arm) haben bisher kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs unter einer MHT beschrieben. Es wurden v.a. ältere Studien berücksichtigt, die andere Hormontypen und höhere Hormondosen als heute üblich einsetzten (Bias). Ebenfalls wurde zu früheren Zeiten noch kein Mammographiescreening durchgeführt, so dass evtl. Frauen mit MHT eher zur Mammographie gingen als Frauen ohne MHT (Bias). In Gesamtschau aller Studien, auch der hier nicht berücksichtigten RTCs und E3N Studie, kann festgehalten werden, dass eine kombinierte MHT in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer das Risiko für Brustkrebs erhöht (keine neue Erkenntnis). Legt man das Gewicht mehr auf die qualitativ besseren Studien, so steigt das Risiko ab 5-6 Jahren Therapiedauer an. In der täglichen Praxis ist dies längst Teil der MHT Beratung.