

HRT und mammografische Dichte

Der Einfluss der verschiedenen Substanzen auf die Mammadiagnostik

Dr. med. Karin Bock und Kollegen

Die Drüsenkörperdichte hat entscheidenden Einfluss auf das wichtigste diagnostische Verfahren der Brustkrebs-Früherkennung, die Mammografie. Wie sich un-

terschiedliche Hormonpräparationen auf die mammografische Dichte auswirken, ist im Folgenden zusammengestellt.

Während die Anlage des Brustdrüsenorgans geschlechtsunabhängig bereits im frühembryonalen Leben erfolgt, wird die geschlechtstypische Differenzierung durch die zunehmende Produktion von Steroidhormonen mit Beginn der Pubertät initiiert. Endgültig abgeschlossen ist diese Entwicklung erst nach einer ausgetragenen Schwangerschaft.

Die Drüsenkörperdichte in der Mammografie

In der reproduktiven Phase der Frau unterliegt die Brust zyklusabhängigen hormonalen Veränderungen, die Einfluss auf die Dichte des Drüsenorgans zeigen (1, 2). Eingebunden in die komplexe Regulation des Brustdrüsenorgans sind endokrine, parakrine und autokrine Faktoren sowie Steroid- und Proteohormone wie auch eine Reihe autokriner und parakriner wirksamer Wachstumsfaktoren. Aber auch Alter (3, 4) und Fettgewebsanteil (BMI) beeinflussen die Drüsenkörperdichte (3). Ebenso hat die ethnische Zugehörigkeit gewisse Auswirkungen auf die Dichte des Brustdrüsenorgans (5). Über einen möglichen Zusammenhang zwischen diversen Genpolymorphismen und der Dichte des Drüsenorgans lässt sich derzeit jedoch keine Übereinstimmung finden (6).

Zur Beurteilung der Drüsenkörperdichte in der Mammografie sind im Wesentlichen zwei Klassifikationssysteme etabliert, die beide eine qualitative Einteilung der mammografischen Dichte in vier verschiedene Klassen erlauben. In Deutschland wurde zunächst die Systematik von Wolfe benutzt (7). Zunehmend wird aber auch hier die vom ACR vorgeschlagene Einteilung in Dichteklassen nach dem BI-RADS (8) angewandt (siehe *Tabelle*).

Die Mehrzahl der im Folgenden zitierten Studien bedient sich dieser genannten Systeme zur Beurteilung der Dichteveränderungen des Drüsenorgans.

Relation zum Karzinomrisiko

Je geringer die Dichte des Drüsenorgans, desto höher ist die Sensitivität der Mammografie (9, 10). Gleichzeitig scheint eine erhöhte mammografische Gewebsdichte mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einherzugehen (11, 12). Auch Sala und Mitarbeiter (13) konnten zeigen, dass eine erhöhte Drüsenkörperdichte zu einer erhöhten Odds Ratio (1,3 bis 1,8) sowohl für invasive wie auch für präinvasive Mammakarzinome führt.

Einfluss der HRT

Grundsätzlich kann die mammografische Dichte des Brustdrüsenorgans auch durch exogen zugeführte Hormone beein-

flusst werden. In der Altersgruppe unter 55 Jahren zeigt eine Hormontherapie jedoch kaum einen Einfluss (4), was auf eine prämenopausal noch vorhandene endogene Steroidhormon-Produktion zurückgeführt werden kann.

Studien zum Einfluss einer Hormontherapie auf die mammografische Drüsenkörperdichte ergaben eine Dichtezunahme bei bis zu einem Drittel der behandelten Frauen. Dabei scheint die Beeinflussung der Drüsenkörperdichte abhängig zu sein vom Therapieregime: Während eine *reine Östrogensubstitution* die Drüsenkörperdichte am geringsten beeinflusst, zeigen *Östrogen-Gestagen-Kombinationen* deutlich stärkere Effekte (14–17).

Zu den Auswirkungen *zyklischer oder kontinuierlich-kombinierter Östrogen-Gestagen-Präparationen* ist die Datenlage inkonsistent. Während Persson (14) eine deutlichere Erhöhung der Dichte bei kontinuierlich-kombinierter Therapie im Vergleich zur zyklischen Applikation

Übersicht: HRT und mammografische Dichte

- Eine hohe Drüsenkörperdichte vermindert die Sensitivität der Mammografie.
- HRT kann bei bis zu einem Drittel der postmenopausalen Frauen zur Dichtezunahme des Brustdrüsenorgans führen.
- Östrogen-Gestagen-Kombinationen haben einen deutlicheren Einfluss ($\geq 20\%$) als reine Östrogenpräparate ($< 10\%$).
- Die transkutane Östrogenapplikation zeigt noch geringere Einflüsse als die orale Applikation.
- Unterschiedliche Gestagene in Kombinationspräparaten weisen auf eine unterschiedlich starke Beeinflussung der Dichte hin (NETA > MPA).
- Tibolon bewirkt eine Dichtezunahme bei $< 10\%$ der Frauen.
- Tamoxifen reduziert die Dichte bei etwa 40%.
- Raloxifen vermindert die Dichte bei $< 20\%$, erhöht sie jedoch bei weiteren rund 6%.
- Phytoöstrogene scheinen sowohl eine Zunahme wie eine Abnahme der Drüsenkörperdichte bewirken zu können.
- Dichteveränderungen unter HRT treten innerhalb des ersten Anwendungsjahres auf und bleiben auch unter langfristiger Anwendung nahezu konstant.
- Das Absetzen der HRT kann innerhalb von zwei bis drei Wochen zur Rückbildung der Dichteveränderung führen.

HRT und mammografische Dichte

Dichteveränderung unter HRT

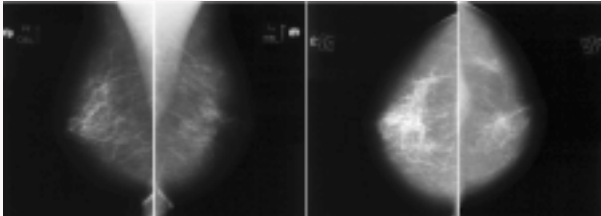


Abbildung 1a: 2-Ebenen-Mammografie bds. einer 56-jährigen postmenopausalen Patientin vor Einleitung einer HRT. Rechts: ACR-Typ 2 – Wolfe P1. Links: ACR-Typ 1 – Wolfe N.

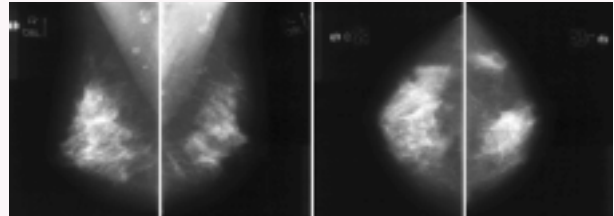


Abbildung 1b: 2-Ebenen-Mammografie bds. derselben Patientin nach Einleitung einer kontinuierlich-kombinierten HRT. Rechts: ACR-Typ 3 – Wolfe P2. Links: ACR-Typ 2 – Wolfe P1.

nachwies (28 vs. 10%), konnte Green-
dale (18) diesen Effekt in einer ähnlich
konzipierten Studie mit vergleichbarer
Fallzahl nicht bestätigen.

Auch die Auswahl des *Gestagens* scheint
von Bedeutung zu sein.

So berichteten Sendag (16) und Christo-
doulakos (17) über eine stärkere Dichte-
zunahme unter Norethisteronacetat
(NETA) im Vergleich zu Medroxyprogesteron-
acetat (MPA).

Den Ergebnissen einer Studie von Lund-
ström (19) und Mitarbeitern zufolge
spielt auch die Applikationsform eine
Rolle. *Transdermal* verabreichte Östro-
gene zeigten mit 2 Prozent eine noch ge-
ringere Dichtezunahme als die niedrig
dosierte *orale* Gabe mit 6 Prozent.

Nahezu alle Dichtezunahmen wurden in-
nerhalb des ersten Jahres nach Einsetzen
der Hormontherapie beobachtet (17, 18)

und persistierten unabhängig von der
Dauer während der Zeit der Anwendung.
Bereits zwei bis drei Wochen nach dem
Absetzen einer HRT zeigten sich hor-
moninduzierte Dichteveränderungen
rückläufig (20).

Tibolon, das alternativ zu Sexualhormo-
nen zur Behandlung klimakterischer Be-
schwerden verschrieben wird, zeigt nur
eine geringe Beeinflussung der Drüsen-
gewebisdichte unter 10 Prozent (21–23).
Der *SERM Tamoxifen*, dessen östrogene
Restwirkung insbesondere bei Risikopati-
entinnen zur Kupierung von Wechsel-
jahresbeschwerden genutzt wird und
teilweise auch direkt zur Mammakarzi-
nomprophylaxe gegeben wird, vermindert
die Drüsenkörperdichte deutlich, wie
Brisson und Mitarbeiter in einer pla-
zebokontrollierten Studie (24) an 44 Pro-
zent der behandelten Frauen zeigten.

Raloxifen, ein weiterer SERM, führte in
einer plazebokontrollierten Studie zu
einer Abnahme der Drüsenkörperdichte
bei 19 Prozent der Frauen, bei weiteren
6 Prozent jedoch zu einer Dichte-
zunahme (23).

Phytoöstrogene scheinen – je nachdem,
ob ihre Östrogen-Agonistischen oder -an-
tagonistischen Wirkungen überwiegen –
eine Verstärkung oder Verminderung der
Drüsenkörperdichte bewirken zu können
(25).

HRT und mammografische Treffsicherheit

Welchen Einfluss hat die Anwendung
einer HRT unmittelbar oder mittelbar
durch die Beeinflussung der mammogra-
fischen Dichte auf die Treffsicherheit der
Screening-Mammografie? Zu dieser Fra-
gestellung publizierten unter anderem
Kavanagh und Mitarbeiter (26) die Daten
einer retrospektiven Evaluation der ers-
ten Screeningrunde von 103 770 Australi-
erinnen. Bei jenen 27 Prozent dieser
Frauen, die eine HRT erhalten hatten,
zeigte sich eine um 12,5 Prozent vermin-
derte Sensitivität der Mammografie in
Bezug auf die Erkennung invasiver
Mammakarzinome bei nahezu konstanter
Spezifität der mammografischen Un-
tersuchung.

Ähnliche Ergebnisse berichteten auch
Laya (27), Litherland (28), Rosenberg (29)
und Seradour (30) anhand vergleichbarer
Screeningkollektive aus anderen Natio-
nen. Dabei konnten Carney (10) und
Mitarbeiter zeigen, dass eine HRT die
mammografische Treffsicherheit mittel-
bar durch Beeinflussung der Drüsenkör-
perdichte zu reduzieren scheint.

Wolfe- Klassifikation	ACR- Klassifikation	Mammografie	
		Sensitivität	Beispiele
N	Typ 1	sehr hoch	
P1	Typ 2	hoch	
P2	Typ 3	mässig	
DY	Typ 4	geringer	

Klassifikationssysteme für die mammografische Dichte

HRT und mammografische Dichte

Klinische Schlussfolgerungen

Eine HRT führt nur bei einem Teil der Anwenderinnen zu Dichteveränderungen des Brustdrüsengewebes, und nicht jede Dichtezunahme des Drüsengewebes führt automatisch zur Verminderung der Beurteilbarkeit der Mammografie, wie das Beispiel in *Abbildung 1* verdeutlicht.

Bei betroffenen Patientinnen empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Wech-

sel auf Präparate mit geringerer Dichtebeeinflussung, zumindest jedoch ein kurzfristiges Aussetzen der Behandlung vor einer geplanten Mammografie. Dabei sollte die Therapieentscheidung auf der Basis des «Informed Consent» der Patientin beruhen. ▶

Dr. med. Karin Bock

Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie der Philipps-Universität Marburg

Pilgrimstein 3

D-35033 Marburg

Tel. +49 (0)64 21-2 86 44 00

Fax +49 (0)64 21-2 86 44 03

E-Mail: bock@med.uni-marburg.de

Erstpublikation in: «Frauenarzt 2004; 3 (43): 214–217.

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der AutorInnen, des Publi-Med-Verlages sowie des Berufsverbandes der Frauenärzte Deutschlands.

Literatur bei der Verfasserin

Aromatasehemmer in der Adjuvanz bei primärem Brustkrebs

Exemestan nach drei Jahren Tamoxifen: verbessertes Überleben

Die Erfolgsstory der Aromatasehemmer bei primärem Brustkrebs in der Postmenopause setzt sich fort: Eine Vergleichsstudie zeigt jetzt, dass schon nach zirka zweieinhalbjähriger Tamoxifen-Adjuvanz die Weiterbehandlung mit Exemestan gegenüber Tamoxifen

das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert. Wie seine Verwandten Anastrozol und Letrozol erweist sich damit Exemestan dem postoperativen Tamoxifen-Standard in verschiedener Hinsicht als überlegen.

Als internationaler Standard in der Therapie von postmenopausalen Patientinnen mit primärem Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs gilt die etwa fünfjährige postoperative Tamoxifen-Gabe. Nachgewiesen ist, dass durch diese Behandlung das Rezidivrisiko um 47 Prozent und das Todesfallrisiko um 26 Prozent gegenüber Placebo gesenkt wird. Eine alternative endokrine Therapie mit den oralen Aromatasehemmern Anastrozol, Letrozol und Exemestan hat sich in vielen Fällen bei Rezidiven und verbleibenden Östrogenrezeptoren als wirksam erwiesen.

Der irreversible steroidale Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin®) hemmt die Aromatase (Konversion von Androgenen in Östrogene) in vivo um 98 Prozent und wirkt

antitumoral selbst bei Frauen, die auf die oralen reversiblen nichtsteroidalen Drittgenerations-Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol nicht ansprechen.

Gross angelegte doppelblinde Vergleichsstudie

Die Studiengruppe prüfte im randomisierten Doppelblinddesign einer internationalen Phase-III-Studie, ob Exemestan bei Frauen, die nach zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Adjuvanz rezidivfrei waren, das krankheitsfreie Überleben verglichen mit fortgesetzter Tamoxifen-Gabe verlängern kann. Die Studie stand unter Koordination und Aufsicht der International Collaborative Cancer Group, der Breast International Group sowie der Daten- und Sicherheitsüberwachungskommission.

Der Sponsor hatte keinen Zugang zu Studiendaten und Interimsanalyse.

Die eingeschlossenen 4742 Patientinnen aus 37 Staaten erhielten im Anschluss an ihre zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Behandlung und nach Randomisierung entweder oral 25 mg Exemestan oder 20 mg Tamoxifen täglich für weitere zwei bis drei Jahre. Ausgeschlossen waren Frauen mit negativem Östrogenrezeptorstatus, Lokalrezidiven oder Fernmetastasen seit der Diagnose, und vor allem solche mit ausgeprägten Problemen des Knochenapparates, kardialen und endokrinen Störungen, einer HRT bis zu vier Wochen vor der Randomisierung sowie vorangegangenen Neoplasien. Primäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben, die Diagnose eines zweiten Mammakarzinoms oder Tod; sekundäre Endpunkte schlossen das

Merksätze

- Der irreversible steroidale Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin®) hemmt die Aromatase in vivo um 98 Prozent.
- Unter randomisiertem Doppelblinddesign prüfte eine grosse internationale Studie die Wirkung von Exemestan gegenüber Tamoxifen bei postmenopausalen Patientinnen mit primärem Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs nach 2- bis 3-jähriger Tamoxifen-Adjuvanz.
- Unter Exemestan wurden signifikant weniger lokale Rezidive, Metastasen, kontralateraler Brustkrebs und ein insgesamt verlängertes krankheitsfreies Überleben erreicht.
- Die Umstellung auf Aromatasehemmer nach 2 oder 3 Jahren Tamoxifen-Adjuvanz erscheint sinnvoll und sollte in weiteren Studien geklärt werden.

Gesamtüberleben, die Inzidenz eines kontralateralen Brustkrebses und die Langzeitverträglichkeit ein.

Ein Drittel weniger Rezidive und neue Karzinome

Die Interimsanalyse nach durchschnittlich 30,6 Monaten zeigte 449 erste Ereignisse (lokale Rezidive, Metastasen, kontralateraler Brustkrebs oder Tod), davon 183 in der Exemestan- und 266 in der Tamoxifen-Gruppe. Errechnet wurden daraus eine Risikoreduktion um 32 Prozent und eine «Adjusted Hazard Ratio» von 0,67 (95% CI 0,56–0,82) für das krankheitsfreie Überleben unter Exemestan gegenüber Tamoxifen drei Jahre nach der Randomisierung. Unter Exemestan (versus Tamoxifen) kam es zu 21 (vs. 33) lokalen Rezidiven, 114 (vs. 174) Fernmetastasen und 9 Fällen an kontralateralen primären Mammakarzinomen (vs. 20). Das Gesamtüberleben war nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen; es kam zu 93 Todesfällen in der Studien- und 106 in der Vergleichsgruppe.

Schwere toxische Wirkungen unter Exemestan waren selten. Häufiger als unter Tamoxifen kam es unter dem Studienpräparat zu Osteoporose (171 vs. 134 Frauen), zu Arthralgie (124 vs. 85) und Diarrhö (110 vs. 54 Frauen), wohingegen unter Tamoxifen vor allem gynäkologische Symptome (211 vs. 135), Muskelkrämpfe (102 vs. 64) und thromboembolische Erkrankungen (100 vs. 54) öfter vorkamen. Sekundäre primäre Karzinome, vor allem Endometrium- und Lungenkarzinome, traten unter Exemestan deutlich seltener auf.

Umstellung als mögliche neue Option

Diese Ergebnisse zeigen, dass nach zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Adjuvanz die Umstellung auf Exemestan für weitere drei Jahre statistisch und klinisch signifikante Überlebensvorteile bringt verglichen mit der fortgeführten Tamoxifen-Standardtherapie. Gerade auch aufgrund der ermutigenden Ergebnisse der neuen Studien mit Anastrozol (ATAC-Studie, [2]) und Letrozol (Studie von Goss et al. [3]) erscheint eine

Umstellung auf Aromatasehemmer nach einigen Jahren postoperativen Tamoxifens sinnvoll. Hierfür geben die Autoren mehrere Gründe an:

1. Viele Patientinnen haben ein Rezidiv und sterben an metastasierender Krankheit innerhalb von fünf Jahren nach der Erstdiagnose.
2. Eine Resistenz auf Tamoxifen tritt bereits nach zwölf bis 18 Monaten auf. Bei einigen Patienten kann Tamoxifen als Agonist wirken.
3. Schwere Nebenwirkungen des Tamoxifens, darunter Thromboembolie und Uteruskarzinom, können bei Langzeittherapie auftreten.
4. Da Tamoxifen die Knochenresorption verringern kann, ist die Vorbehandlung mit dieser Substanz sinnvoll, da sie die (unter Aromatasehemmern verstärkte) Osteopenie verringert. ▀

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. Coombes R.Ch.: A randomized trial of Exemestan after 2 to 3 years of Tamoxifen therapy in postmenopausal women. *NEJM* 2004; 350: 1081–1092.
2. Baum M. et al.: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen for adjuvant therapy of postmenopausal women with early breast cancer (ATAC). *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.
3. Goss P.E. et al.: A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after 5 years of Tamoxifen therapy for early stage cancer. *NEJM* 2003; 349: 1793–1802.