

HRT und mammografische Dichte

Einfluss der verschiedenen Substanzen auf die Mammadiagnostik

Die Drüsenkörperdichte hat entscheidenden Einfluss auf das wichtigste diagnostische Verfahren der Brustkrebs-Früherkennung, die Mammografie. Wie sich unterschiedliche Hormonpräparationen auf die mammografische Dichte auswirken, ist im Folgenden zusammengestellt.

KARIN BOCK, PEYMAN HADJI, V. DUDA, A. WEIDNER, CHRISTIAN JACKISCH, U. WAGNER

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, para-

krine und autokrine Faktoren sowie Steroid- und Proteohormone wie auch eine Reihe autokriner und parakriner wirksamer Wachstumsfaktoren. Aber auch Alter (3, 4) und Fettgewebeanteil (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 Gewebedichte mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einherzugehen (11, 12). Auch Sala und Mitarbeiter (13) konnten zeigen, dass eine erhöhte Drüsenkörperdichte zu einer erhöhten Odds Ratio (1,3–1,8) sowohl für invasive wie auch für präinvasive Mammakarzinome führt.

Einfluss der HRT

Grundsätzlich kann die mammografische Dichte des Brustdrüsenorgans auch durch exogen zugeführte Hormone beeinflusst werden. In der Altersgruppe unter 55 Jahren zeigt eine Hormontherapie jedoch kaum einen Einfluss (4), was auf eine prämenopausal

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 ($\leq 10\%$).
- ▲ Die transkutane Östrogenapplikation zeigt noch geringere Einflüsse als die orale Applikation.
- ▲ Unterschiedliche Gestagene in Kombinationspräparaten weisen auf unterschiedlich starke Beeinflussung der Dichte hin (NETA > MPA).
- ▲ Tibolon bewirkt eine Dichtezunahme bei $\leq 10\%$ der Frauen.
- ▲ Tamoxifen reduziert die Dichte bei etwa 40%.
- ▲ Raloxifen vermindert die Dichte bei $\leq 20\%$, 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 2 bis 3 Wochen zur Rückbildung der Dichteveränderung führen.

noch vorhandene endogene Steroidhormonproduktion 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 nachwies (28% vs. 10%), konnte Greendale (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 Christodoulakos (17) über eine stärkere Dichtezunahme unter Norethisteronacetat (NETA) im Vergleich zu Medroxyprogesteronacetat (MPA).

Den Ergebnissen einer Studie von Lundström (19) und Mitarbeitern zufolge spielt auch die Applikationsform eine Rolle. Transdermal verabreichte Östrogene zeigten mit 2 Prozent eine noch geringere Dichtezunahme als die niedrig dosierte orale Gabe mit 6 Prozent.

Nahezu alle Dichtezunahmen wurden innerhalb des ersten Jahres nach Einsetzen der Hormontherapie beobachtet (17, 18), sie persistierten unabhängig von der Dauer während der Zeit der Anwendung. Bereits zwei bis drei Wochen nach dem Absetzen einer HRT zeigten sich hormoninduzierte Dichteveränderungen rückläufig (20).

Tibolon, das alternativ zu Sexualhormonen zur Behandlung klimakterischer Beschwerden verschrieben wird, zeigt nur eine geringe Beeinflussung der Drüsengewebedichte unter 10 Prozent (21–23). Der SERM Tamoxifen, dessen östrogene Restwirkung insbesondere bei Risikopatientinnen zur Kupierung von Wech-

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

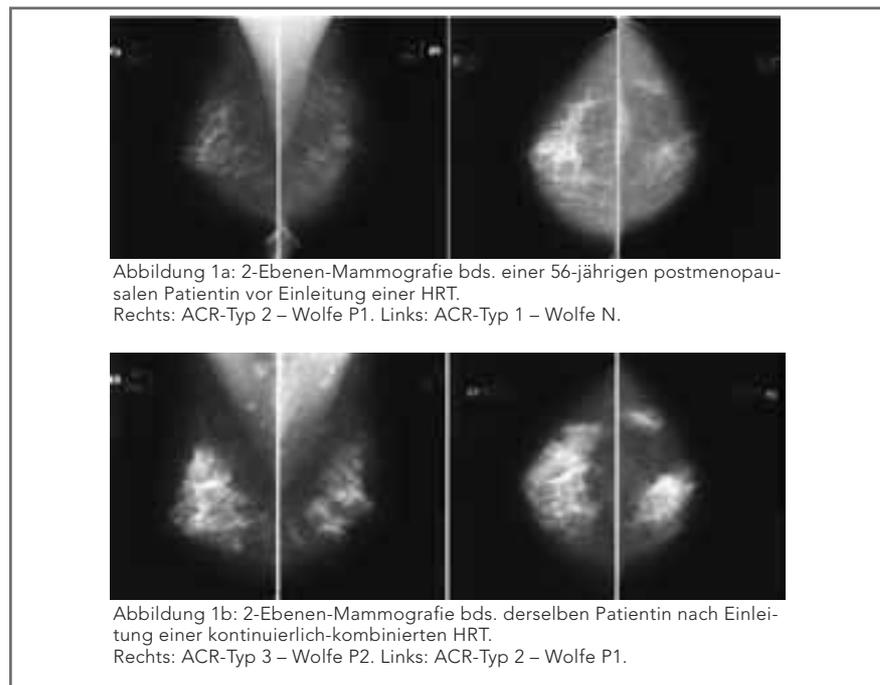


Abbildung 1a: 2-Ebenen-Mammografie bds. einer 56-jährigen postmenopausalen Patientin vor Einleitung einer HRT. Rechts: ACR-Typ 2 – Wolfe P1. Links: ACR-Typ 1 – Wolfe N.

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.

seljahresbeschwerden genutzt wird und teilweise auch direkt zur Mammakarzinomprophylaxe gegeben wird, vermindert die Drüsenkörperdichte deutlich, wie Brisson und Mitarbeiter in einer plazebo-kontrollierten Studie (24) an 44 Prozent der behandelten Frauen zeigten. Raloxifen, ein weiterer SERM, führte in einer plazebo-kontrollierten Studie zu einer Abnahme der Drüsenkörperdichte bei 19 Prozent der Frauen, bei weiteren 6 Prozent jedoch zu einer Dichtezunahme (23). Phytoöstrogene scheinen beides – je nachdem, ob ihre östrogenagonisti-

schen oder -antagonistischen Wirkungen überwiegen –, eine Verstärkung oder eine Verminderung der Drüsenkörperdichte, bewirken zu können (25).

HRT und mammografische Treffsicherheit

Welchen Einfluss hat die Anwendung einer HRT unmittelbar oder mittelbar durch Beeinflussung der mammografischen Dichte auf die Treffsicherheit der Screeningmammografie? Zu dieser Fragestellung publizierten unter anderem Kavanagh und Mitarbeiter (26) die Daten

einer retrospektiven Evaluation der ersten Screeningrunde von 103 770 Australierinnen. Bei jenen 27 Prozent dieser Frauen, die eine HRT erhalten hatten, zeigte sich eine um 12,5 Prozent verminderte Sensitivität der Mammografie in Bezug auf die Erkennung invasiver Mammakarzinome bei nahezu konstanter Spezifität der mammografischen Untersuchung.

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

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 der Abbildung verdeutlicht.

Bei betroffenen Patientinnen empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder ein Wechsel 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

Quellen:

- Baines CJ, Vidmar M, McKeown-Eyssen G et al.: Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1997; 80: 720-724.
- Ursin G, Parisky YR, Pike MC et al.: Mammographic density changes during the menstrual cycle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 80: 141-142.
- El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT et al.: Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (US). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 955-963.
- Sterns EE, Zee B: Mammographic density changes in perimenopausal and postmenopausal women: Is effect of hormone replacement therapy predictable? *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 125-132.
- Mascarinec G, Meng L, Ursin G: Ethnic differences in mammographic densities. *Internat J Epidemiol* 2001; 30: 959-965.
- Haiman CA, Bernstein L, van den Berg D et al.: Genetic determinants of mammographic density. *Breast Cancer Research* (2002); <http://breast-cancer-research.com/content/4/3/R5>.
- Wolfe JN: A study of breast parenchyma by mammography in the normal women and those with benign and malignant disease of the breast. *Radiology* 1967; 89: 201.
- American College of Radiology: The ACR breast imaging reporting and data system (BI-RADS®). 4th ed. Reston, VA, 2003.
- Van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL et al.: Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 267-271.
- Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC et al.: Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138: 168-175.
- Boyd NF, Martin LJ, Stone J et al.: Mammographic densities as a marker of breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* 2001; 3: 314-321.
- Kuhl H: Epidemiologie, Mammakarzinom und Hormonersatztherapie. *J Menopause* 2003; 4: 6-10.
- Sala E, Solomon L, Warren R et al.: Size, node status and grade of breast tumors: association with mammographic parenchymal patterns. *Eur Radiol* 2000; 10: 157-161.
- Persson I, Thurfjell E, Holmberg L: Effect of estrogen and estrogen/progestin replacement regimes on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997; 19: 3201-3207.
- Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z et al.: Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-352.
- Sendag F, Terek MC, Özsener S et al.: Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001; 76: 445-450.
- Christodoulakos GE, Lambrinouaki IV, Panoulis KP et al.: The effects of various regimens of hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 2003; 45: 109-118.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A et al.: Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Investigators. Ann Intern Med* 1999; 130: 262-269.
- Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z et al.: Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001; 4: 42-48.
- Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P et al.: Effects of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. *Fertil Steril* 2001; 76: 451-455.
- Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P et al.: Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40: 159-164.
- Lundström E, Christow A, Kersemaekers W et al.: Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717-722.
- Christodoulakos GE, Lambrinouaki IV, Vourtsi AD et al.: Mammographic changes associated with raloxifen and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002; 9: 110-116.
- Brisson J, Brisson B, Cote G et al.: Tamoxifen and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 911-915.
- Atkinson C, Bingham SA: Mammographic breast density as a biomarker of effects of isoflavones on the female breast. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 1-4.
- Kavangh AM, Mitchell H, Giles GG: Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-274.
- Laya MB, Larson EB, Taplin SH et al.: Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 643-649.
- Litherland JC, Stallard S, Hole D et al.: The effect of hormone replacement therapy on the sensitivity of screening mammograms. *Clin Radiol* 1999; 54: 285-288.
- Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR et al.: Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183.134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998; 209: 511-518.
- Seradour B, Esteve J, Heid P, Jacquemier J: Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhone programme. *J Med Screen* 1999; 6: 99-102.

Erstpublikation in: «Frauenarzt» 2004; 3 (43): 214-217.
Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Autoren, des Publi-Med-Verlages sowie des Berufsverbandes der Frauenärzte Deutschlands.