

Aus der Klinik für Gynäkologie, Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner

# Auswirkungen unterschiedlicher Hormon-Ersatz-Therapielinien auf die mammographische Dichte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Philipp Rieger aus Kirchhain

(geboren in Freiberg)

Marburg 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps – Universität Marburg  
(Hochschulkennziffer 1180) am 22.03.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Uwe Wagner

1. Korreferent: Prof. Dr. Gerhard Dickneite

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Die Hormontherapie in der Prä-, Peri- und Postmenopause.....</b>	<b>6</b>
2.1.	Einsatz von verschiedenen Therapieregimen .....	6
2.2.	Einsatz unterschiedlicher Substanzgruppen .....	7
2.2.1.	Östrogene .....	7
2.2.1.1.	Verschiedene Östrogene und deren Darreichungsformen .....	10
2.2.1.2.	Dosierung.....	10
2.2.2.	Gestagene.....	12
2.2.2.1.	Verschiedene Gestagene und deren Darreichungsformen .....	15
2.2.2.2.	Dosierung.....	16
2.3.	Nebenwirkungen von Östrogenen und Gestagenen.....	16
2.4.	Indikationen zur Hormontherapie .....	17
2.4.1.	Hormontherapie und klimakterische Beschwerden .....	17
2.4.2.	Hormontherapie und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	18
2.4.3.	Hormontherapie und Knochenstoffwechsel .....	19
2.4.4.	Hormontherapie und metabolisches Syndrom.....	20
2.4.5.	Hormontherapie und urogenitale Symptome.....	21
2.4.6.	Hormontherapie und Endometrium-, Ovarial- und Colonkarzinom.....	21
2.4.7.	Hormontherapie und Thrombembolien .....	22
2.4.8.	Hormontherapie und ZNS und Demenz .....	22
2.4.9.	Hormontherapie und zerebraler Insult .....	23
2.5.	Zusammenfassung der Hormontherapie .....	23
<b>3.</b>	<b>Das Mammakarzinom .....</b>	<b>24</b>
3.1.	Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms.....	27
3.1.1.	Überalterung .....	27
3.1.2.	Beeinflussbare Risikofaktoren.....	28
3.1.2.1.	Mammakarzinom und Umweltfaktoren.....	28
3.1.2.2.	Elektrische und magnetische Felder .....	28
3.1.2.3.	Genussgifte .....	29
3.1.2.4.	Chemikalien.....	29
3.1.2.5.	Einwirkungen auf den Embryo .....	29
3.1.2.6.	Einwirkungen von Stress .....	30

3.2.	Das familiäre Mammakarzinom .....	30
3.3.	Hormone und Mammakarzinom.....	31
3.3.1.	Hormone und Kanzerogenese.....	31
3.3.1.1.	Östrogene und Kanzerogenese .....	31
3.3.1.1.1.	Östrogene als Tumorpromotoren.....	31
3.3.1.1.2.	Östrogene als Tumorinitiatoren .....	32
3.3.1.2.	Gestagene und Kanzerogenese .....	35
3.3.1.3.	Androgene und Kanzerogenese .....	35
3.3.2.	Hormontherapie als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms -Studienlage .....	36
<b>4.</b>	<b>Die Brustdichte.....</b>	<b>41</b>
4.1.	Anatomie der weiblichen Brust .....	42
4.2.	Physiologie der weiblichen Brust .....	44
4.3.	Definition der Brustdichte .....	45
4.4.	Einflüsse auf die Brustdichte .....	45
4.4.1.	Endogene Einflüsse .....	45
4.4.1.1.	Einfluss durch den Menstruationszyklus .....	45
4.4.1.2.	Einfluss durch Gravität und Laktation.....	45
4.4.1.3.	Einfluss durch das Lebensalter .....	46
4.4.1.4.	Einfluss durch Gewicht (Body Mass Index).....	48
4.4.2.	Exogene Einflüsse .....	49
4.4.2.1.	Einfluss von Östrogenen und Gestagenen auf die Brustdichte.....	49
4.4.2.2.	Einfluss von Tibolon auf die Brustdichte .....	51
4.4.2.3.	Einfluss anderer exogener Faktoren auf die Brustdichte .....	52
4.5.	Brustdichte und Mammakarzinom .....	53
4.6.	Brustdichte – Hormontherapie – Mammakarzinom .....	54
4.7.	Verschiedene Verfahren zur Messung der Brustdichte .....	56
4.7.1.	Tastuntersuchung.....	56
4.7.2.	Mammographische Dichtemessung.....	57
4.7.3.	Die Mammasonographie.....	59
4.7.4.	Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) .....	60
<b>5.</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit.....</b>	<b>61</b>
5.1.	Primäre Fragestellung .....	61
5.2.	Sekundäre Fragestellung.....	62

<b>6.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>62</b>
6.1.	Studienkollektiv .....	62
6.2.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	63
6.3.	Randomisierung .....	64
6.4.	Zeitplan und Untersuchungsablauf .....	64
6.5.	Vergleich der Wirkstoffe: niedrig kontinuierlich kombinierte Hormontherapie aus E2/NETA (Activelle®) und Tibolon .....	64
6.5.1.	Niedrig kontinuierlich kombinierte Hormontherapie aus E2/NETA (1 mg E2 + 0,5 mg NETA) (Activelle®).....	64
6.5.2.	Tibolon.....	66
6.6.	Mammographie .....	67
6.6.1.	Die Indikation zur Mammographie .....	68
6.6.2.	Technische Grundlagen .....	69
6.6.3.	Einstelltechnik .....	70
6.6.4.	Befundung.....	70
6.7.	ACR-Klassifikation .....	71
<b>7.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>74</b>
7.1.	Fragestellungen.....	74
7.2.	Beschreibung des Gesamtkollektives .....	74
7.3.	Darstellung der Ergebnisse zu den Fragestellungen.....	79
7.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	84
<b>8.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>85</b>
<b>9.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Englische Zusammenfassung.....</b>	<b>91</b>
<b>11.</b>	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>94</b>
<b>12.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>13.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>14.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
<b>15.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>114</b>

---

<b>16.</b>	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>116</b>
------------	--	------------

## 1. Einleitung

Die durchschnittliche Lebenserwartung der Bevölkerung ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. Dabei spielen medizinischer und wissenschaftlicher Fortschritt, höherer Lebensstandard, gestiegenes Einkommen, Verbesserung der Ernährungsverhältnisse etc. eine wesentliche Rolle.

Mit der Zunahme des Alters treten verstärkt altersbedingte Beschwerden und Erkrankungen auf. So nehmen Frauen bevorzugt in der Peri- und Postmenopause wegen klimakterischer Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen ärztliche Hilfe in Anspruch. Auch treten in diesem Lebensalter zunehmend mehr Herz-Kreislaufkrankungen, bösartige Erkrankungen und Osteoporose auf.<sup>(44)</sup>

Um diesen Erkrankungen vorzubeugen wurden in den 60er bis 90er Jahren verstärkt Hormontherapien eingesetzt.

Nach der Veröffentlichung von zwei großen Studien, der Women`s Health Initiative Study (WHI) und der Million Women Study (MWS) in den Jahren 2002/2003 haben kontroverse Diskussionen über Nutzen und Risiken der Hormontherapie für Verunsicherungen von Ärzten und Patientinnen geführt. Die Folge war, dass viele Frauen eher klimakterische Beschwerden in Kauf nahmen und eine bereits begonnene Hormontherapie (HT) beendeten oder eine Behandlung mit Hormonen gar nicht erst begannen.

Dadurch kann es zu zunehmendem Leidensdruck und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der betroffenen Frauen kommen. Altersbedingte postmenopausale Krankheiten können dadurch verstärkt auftreten.

Durch eine kritische Aufarbeitung von Studienergebnissen und dem verbesserten Design von neu durchgeführten Studien kam es in den letzten Jahren zu einer Herausarbeitung von Nutzen und Risiken der Hormontherapie.

Die Aussagen der aktuellen Literatur wurden nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) durch einen Expertenkreis neu bewertet. Die Ergebnisse sind in der Interdisziplinären S 3-Leitlinie (Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause) vom September 2009 zusammengefasst und dienen als Grundgerüst bei der ärztlichen

Verordnung von HT. Diese wird ständig neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst.<sup>(44)</sup>

## 2. Die Hormontherapie in der Prä-, Peri- und Postmenopause

Infolge der Alterung der Ovarien durch die Erschöpfung der Primordialfollikel und der damit verbundenen nachlassenden Ovarialfunktion kommt es in der Prä-, Peri- und Postmenopause zum Sistieren der Hormonproduktion.<sup>(106)</sup>

Durch die verminderte Östrogensynthese können sich spezifische Störungen oder Erkrankungen entwickeln, deren Behandlung differenzierte Kenntnisse über physiologische und pathophysiologische Veränderungen in diesen Lebensphasen der Frauen voraussetzt.

Die HT ist eine Möglichkeit, Beschwerden in der Peri- und Postmenopause zu behandeln. Das Ziel ist, die Lebensqualität der Frauen durch Therapie der menopausalen Symptome und Begleitumstände mit Hilfe einer adäquaten Menge von exogen zugeführten Hormonen zu verbessern.<sup>(44)</sup>

Die hormonelle Therapie gilt derzeit als wirksamste Behandlungsmethode von klimakterischen Beschwerden.<sup>(44)</sup>

### 2.1. Einsatz von verschiedenen Therapieregimen

Zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden können unterschiedliche Therapieregime angewendet werden.

Grundsätzlich kann die Therapie mit Östrogenen, Gestagenen, Androgenen, Phytoöstrogenen und Tibolon erfolgen. Die Anwendung von Östrogenen und Gestagenen steht im Vordergrund.

Östrogene und Gestagene stehen als Monotherapie oder als Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie zur Verfügung.

Eine Besonderheit der HT mit Östrogenen ist, dass zur eigentlichen Wirksubstanz, dem Östrogen, für Frauen mit Uterus zusätzlich ein Gestagen verabreicht werden muss, um eine östrogenbedingte Endometriumproliferation mit konsekutiver Gefahr eines Endometriumkarzinoms zu vermeiden.<sup>(44)</sup>

Kombinationspräparate stehen als orale und transdermale HT in Form von Pflaster zur Verfügung.



Die sequentiell kombinierte HT wird bevorzugt in der Peri- und frühen Postmenopause und die kontinuierlich kombinierte HT in der Postmenopause eingesetzt. <sup>(44)</sup>

Ganz individuell kann eine Patientin durch freie Kombinationen behandelt werden, wiewohl diese Darreichungsformen nicht durch Studiendaten belegt sind. <sup>(44)</sup>

## 2.2. Einsatz unterschiedlicher Substanzgruppen

### 2.2.1. Östrogene

Östrogene sind Sexualhormone, die hauptsächlich in den Theka- und Luteinzellen des Ovarfollikels gebildet werden. <sup>(76)</sup> Ein Ort der peripheren Östrogensynthese ist das Fettgewebe. Auch Erfolgsorgane der Östrogene wie das Skelettsystem und die Brust verfügen über eine Enzymausstattung, die zu einer Östrogensynthese führen. Aber auch durch Rückumwandlung von Metaboliten entstehen Östrogene. <sup>(106)</sup>

Zu den Östrogenen gehören Östradiol, Östron und Östriol.

Östrogene sind Steroidhormone mit 18 Kohlenstoffatomen und einem ungesättigten aromatischen A-Ring.

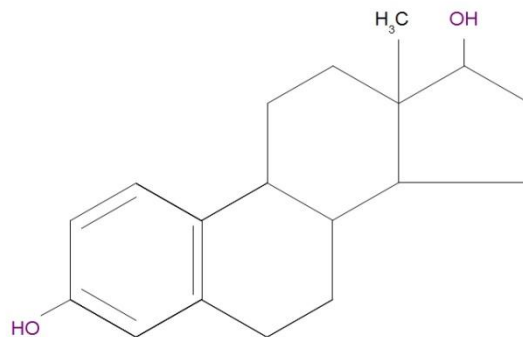


Abbildung 1: Strukturformel von (17β-) Östradiol

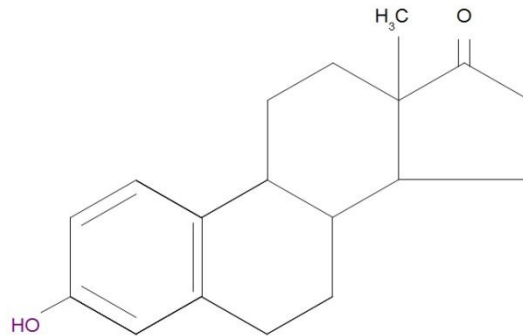
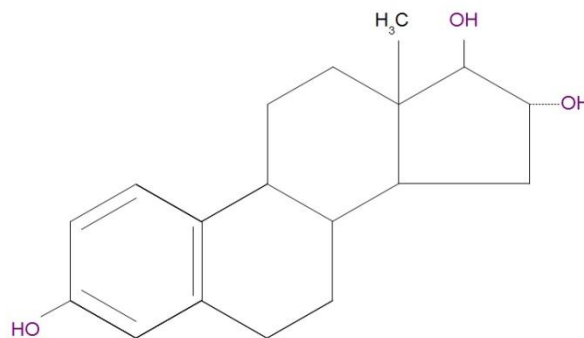


Abbildung 2: Strukturformel von Östron

Abbildung 3: Strukturformel von Östriol (-3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ )

Das wichtigste Östrogen ist das Östradiol. Östron besitzt etwa 30% und Östriol etwa 10% der biologischen Aktivität des Östradiols.

Östrogene lösen im weiblichen Organismus den sog. Östrus aus. Sie bewirken eine Ausbildung und Erhaltung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale. Dazu gehören die Brust, die geschlechtsspezifischen Proportionen, das Ausmaß der Fettverteilung, das Fettverteilungsmuster und die östrogenabhängigen Veränderungen.

Zu den sog. Zielorganen gehören Uterus, Tuben, Zervix, Vagina, Mammae, Hypophyse und Hypothalamus.

Östrogene bewirken am Uterus und Ovar eine Hyperämie und stimulieren das Wachstum des Myometriums. Sie proliferieren das Endometrium. Sie schaffen damit die Voraussetzung für die sekretorische Transformation durch Progesteron. <sup>(106)</sup>

Östrogene stellen den Muttermund weit und bilden ein fadenziehendes, klares Sekret (Farnkrautphänomen), welches für Spermatozoen durchlässig ist.

In der Vagina kommt es durch den Östrogeneinfluss zur Proliferation des Epithels, Kornifikation und Glykogenspeicherung.<sup>(106)</sup>

Eine ähnliche Wirkung zeigen Östrogene auf Harnblase und Urethra.

An den Mammae fördern Östrogene die Proliferation der Alveolen und der Milchgänge.<sup>(106)</sup>

Auch auf andere Bereiche des Körpers wirken Östrogene ein:

Sie führen zur Wassereinlagerung im Unterhautfettgewebe und zur Ausbildung von Kollagen und Mukopolysacchariden. Damit beeinflussen sie den Hautturgor positiv.

Östrogene haben einen positiven Einfluss auf die Knochenmasse.<sup>(43)</sup> Die Aufrechterhaltung der Gesamtknochenmasse beruht auf einem ausgewogenen Verhältnis von Knochenbildung und -resorption.<sup>(127)</sup>

Östrogene zeigen auf das arterielle Gefäßsystem eine vasodilatatorische Wirkung. An der Gefäßwand kommt es zu einer vermehrten Stickoxyd-(NO)-Produktion. Sie fördern das Wachstum von Endothelzellen und hemmen die Proliferation glatter Muskelzellen des Gefäßsystems.<sup>(106)</sup>

Östrogene beeinflussen den Lipidstoffwechsel in dem sie die Serumtriglyceridkonzentration leicht erhöhen, während der Cholesterolspiegel gesenkt wird.<sup>(108)</sup> Sie bewirken einen Anstieg des High-density-lipoproteins (HDL) und einen Abfall des Low-density-lipoproteins (LDL). Dadurch wird ein antiatherogener Effekt erreicht.<sup>(28)</sup>

Östrogene wirken sich günstig auf die Nüchternblutzuckerwerte und die Insulinkonzentration aus. Sie beugen der mit dem Altern verbundenen Zunahme des abdominalen/viszeralen Fettgewebes vor.<sup>(63)</sup>

Östrogene beeinflussen koagulatorische als auch fibrinolytische Reaktionsabläufe. Sie fördern das Potential der Gerinnung. Dieser Effekt tritt durch eine Konzentrationszunahme von Fibrinogen und der Faktoren VII, VIII, X und XII ein.<sup>(25)</sup>

Parallel sinkt die Konzentration gerinnungshemmender Eiweiße wie Protein C, Protein S und Antithrombin III. Östrogene verstärken die fibrinolytische Aktivität durch das Herabsetzen des Plasminogenaktivatorinhibitors I. <sup>(95)</sup>

Östrogene haben eine psychotrope Wirkung und beeinflussen Psyche, Stimmung und kognitive Funktion positiv. <sup>(106)</sup>

#### 2.2.1.1. Verschiedene Östrogene und deren Darreichungsformen

Zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden werden unterschiedliche synthetisch hergestellte Östrogene eingesetzt, da natürlich hergestellte Östrogene bei der Leberpassage durch den First-Pass-Effekt inaktiviert werden.

In verschiedenen Darreichungsformen stehen 17 $\beta$ -Östradiol (E2), Östradiolvalerat (E3), Östriol, Östriolsuccinat, konjugierte equine Östrogene (CEE) und veresterte Östrogene zur Verfügung. <sup>(133)</sup>

Eine systemische Anwendung mit Östradiol kann oral, transdermal, intranasal und intramuskulär durchgeführt werden. <sup>(133)</sup>

Lokal kann bei urogenitalen Symptomen Östradiol als Vaginaltablette, -ring oder -creme eingesetzt werden. Zur topischen Anwendung kommt Östriol als Creme, Salbe, Ovula und Vaginalsuppositorium. Östriol hat eine schwache systemische Wirkung. Es kann deshalb auch oral angewendet werden.

Konjugierte equine Östrogene (CEE), Östradiolvalerat und veresterte Östrogene stehen ebenfalls für die orale Anwendung zur Verfügung. <sup>(44)</sup>

#### 2.2.1.2. Dosierung

Die in Deutschland zur Verfügung stehenden Präparate sind mit ihren Dosierungen so ausgelegt, dass es bei ihrer Anwendung bei der Mehrzahl der Frauen zu einer deutlichen Verbesserung ihrer klimakterischen Beschwerden kommt. <sup>(44)</sup>

Die Dosen für CEE und veresterte Östrogene betragen 0,3 – 1,25 mg/die. Östradiol bzw. E2-Valerat sind als Tablette oder Dragee in Dosen von 1-2 mg/die erhältlich. <sup>(44)</sup>

Transdermal verabreichtes Östradiol in Form von Pflastern oder Gelen steht in Dosierungen zwischen 0,025 – 0,1 mg/die zur Verfügung.

Dosierungen für die vaginal-topische Anwendung von Östradiol sind für Vaginaltabletten 0,025 mg/die, für den Vaginalring 0,0075 mg/die, für die Creme 0,1 mg pro Gramm.

Die empfohlenen Tagesdosierungen der topischen Östriolpräparate variiert in einem weiten Bereich zwischen 0,02 und 0,5 mg Östriol. <sup>(44)</sup>

Östrogene	
<b>oral</b>	1-2(-4) mg Östradiol
	1-2 mg Östradiolderivat
	0,3-0,625-1,25 mg konjugierte Östrogene
<b>transdermal</b>	1-2(-4) mg Östriol
	0,025-0,05-0,1 mg Östradiol (Pflaster)
	0,5-1 mg Östradiol (Gel)
<b>vaginal</b>	Östriol, Östradiol, CEE
<b>intramuskulär</b>	4 mg Östradiolvalerat

Tabelle 1: Für die Hormonsubstitution empfohlene Dosierung der Östrogene <sup>(176)</sup>

Es ist sehr wichtig, dass jede Frau eine für sie individuelle Tagesdosierung und eine auf sie angepasste Darreichungsform erhält. <sup>(44)</sup>

Das individuelle Risikoprofil, das Therapieziel sowie die Präferenzen von Frauen müssen bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. <sup>(44)</sup>

Daher sind eine genaue Anamnese, ein allgemeiner Untersuchungsstatus und eine gynäkologische Untersuchung vor und unter einer laufenden HT unumgänglich. Dadurch können Erkrankungen festgestellt werden, die eine relative oder absolute Kontraindikation gegenüber einer HT darstellen und das Risiko für die Frau kann dadurch größer sein als der zu erwartende Nutzen. <sup>(44)</sup>

Die Indikationsstellung zur HT, die Art des Präparates, die Dosishöhe und die Darreichungsform müssen regelmäßig geprüft und ggf. angepasst werden.

Daher muss jährlich eine Risiko-Nutzen-Abwägung überdacht werden. <sup>(44)</sup>

### 2.2.2. Gestagene

Gestagene sind ebenso Sexualhormone. Sie sind Steroidhormone, die als Grundgerüst Pregnan (10 $\beta$ -13 $\beta$ -Dimethyl-17 $\beta$ -ethyl-gonan) besitzen. Die wichtigsten Vertreter sind Pregnandirol, Progesteron und Pregnenolon.

Das natürliche Gestagen der Frau ist das Progesteron. Es wirkt auf die Zielorgane und –gewebe der Östrogene. Es hat eine proliferationshemmende Wirkung.

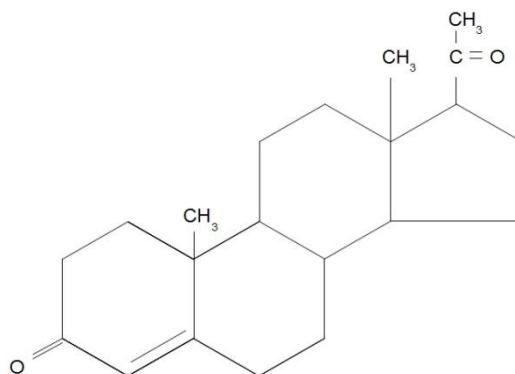


Abbildung 4: Strukturformel von Progesteron

Unter der Einwirkung des luteinisierenden Hormons (LH) wird Progesteron in den Granulosazellen des Corpus luteum gebildet. In der Lutealphase führt das Progesteron am Endometrium durch Bildung von Drüsenschläuchen, Spiralarterien und Glykogeneinlagerung zur sekretorischen Transformation. Es bereitet das Endometrium auf die Nidation der befruchteten Eizelle vor.

Progesteron unterdrückt die kontraktile Aktivität des Myometriums. <sup>(106)</sup>

An den Zervixdrüsen wirken Progesteron und andere Gestagene antiöstrogen, indem sie die Qualität und Quantität des Zervixschleimes verändern, sodass eine Spermatozoenmigration in das Cavum uteri und in die Tuben nicht mehr möglich ist. <sup>(106)</sup>

An den Brustdrüsen trägt Progesteron zur Proliferation und zur Differenzierung der Alveoli bei. Das Maximum an Mitosen im Mammagewebe steht im zeitlichen Zusammenhang mit dem kurz vorausgehenden Maximum des Progesteronspiegels zwischen dem 22. – 28. Zyklustag. <sup>(106)</sup>

Progesteron führt in der zweiten Zyklushälfte zu einer Steigerung der Körpertemperatur um 0,5-0,6°C, erhöht durch die Beeinflussung zentralnervöser Zentren die Lungenventilation und erniedrigt den Kohlendioxidpartialdruck in den Alveolen. <sup>(106)</sup>

Progesteron kommt im Stoffwechsel eine katabole Wirkung zu, es fördert die negative Stickstoffbilanz.

Zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden werden vorrangig synthetisch hergestellte Gestagene verwendet. <sup>(106)</sup> Diese können ein proliferiertes Endometrium sekretorisch transformieren, unter kontinuierlicher Anwendung sogar atrophieren. Die Transformationsdosis ist in der Literatur nicht einheitlich, jedoch haben sich Empfehlungen ergeben.

Gestagene	Transformationsdosis (mg/Zyklus p.o.)
Progesteron	200 (i.m.)
Dydrogesteron	140
Medrogeston	60
17-Hydroxypyrogesteronacetat	80
Cyproteronacetat	20
Chormadinonacetat	20-30
Drospirenon	40-80
Norethisteron	100-150
Norethisteronacetat	30-60
Lynestrenol	70
Norgestimat	7
Levonorgestrel	6
Desogestrel	2
Gestoden	3
Dienogest	6

Tabelle 2: Gestagene und deren Transformationsdosis <sup>(176)</sup>

Zu den synthetisch hergestellten Gestagenen gehören Derivate des 19-Nortestosterons bzw. des Testosterons und Derivate des 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterons bzw. Progesterons. <sup>(176)</sup>

Sie zeigen unterschiedliche Effekte auf die Lipoproteine, die Insulinresistenz, den Gefäßwiderstand und die Wasser- und Salzausscheidung.

potentielle Risiken	19-Nor-testosteron-derivate	MPA	Dydrogesteron, Medrogeston, CMA, CPA	mikronisiertes Progesteron
Lipoproteine ↑	+	(+)	-	-
Insulinresistenz ↑	++	+	(+)	(+)
Gefäßwiderstand ↑	möglich	möglich	möglich	möglich
Wasser- und Salzausscheidung ↓	-	-	-	+

+ WIRKSAMKEIT, - KEINE WIRKSAMKEIT

Tabelle 3: Klassisch relevante Effekte der Gestagene <sup>(176)</sup>

Zusätzlich zur gestagenen Wirkung zeigen die Gestagene noch Partialwirkungen, die durch Bindung mit konsekutiver Stimulation oder Hemmung an den Androgen-, Glukokorticoid- und Aldosteronrezeptor entstehen. <sup>(44)</sup>

Substanz	Östrogen	Antiöstrogen	Androgen	Antiandrogen
<b>Progesteron und Derivate</b>				
Progesteron	-	+	-	-
Medroxyprogesteronacetat	-	+	-	+
Chlormadinonacetat	-	+	-	++
Cyproteronacetat	-	+	-	+++
Dydrogesteron	-	-	-	+
Medrogeston	-	-	-	+
<b>19-Nortestosteronderivate</b>				
Norethisteron und -acetat	++	++	++	-
Lynestrenol	++	++	++	-
Levonorgestrel	-	+++	++	-
Gestoden	-	+	+	-
Desogestrel	-	++	-	-



Dienogest	-	-	-	++/+++
<b>Sonstige</b>				
Tibolon-Metabolite	+	+	++	-
Drospirenon	-	+	-	+

+ WIRKSAMKEIT, - KEINE WIRKSAMKEIT

Tabelle 4: Partialwirkung von Progesteron und synthetischen Gestagenen <sup>(176)</sup>

Eine östrogene Partialwirkung zeigen nur wenige Gestagene (Norethisteron, Lynestrenol, Norethinodrel). <sup>(176)</sup>

Durch die aktivierende Bindung an den Androgenrezeptor zeigen verschiedene Gestagene androgene Nebenwirkungen z. B. Akne, fettige Haut, bei hoher Dosierung Hirsutismus, Alopezia, HDL-Abfall, LDL-Anstieg (Norethisteron, Lynestrenol, Levonorgestrel, Norgestimat, 3-Keto-desogestrel, Gestoden). <sup>(176)</sup>

Eine antiandrogene Partialwirkung entfalten verschiedene Gestagene durch kompetitive Hemmung am Androgenrezeptor (Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Megestrolacetat, Drospirinon, Dienogest). Sie behindern die Konversion von Testosteron in dessen aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron. <sup>(176)</sup>

Die antimineral-kortikoide Partialwirkung führt infolge aktivierender Bindung am Mineralokortikoidrezeptor zur verminderten Wasserretention, was mit Gewichtsreduktion und kompensatorischem Anstieg der Aldosteronsekretion verbunden ist (Progesteron, Drospirinon). <sup>(176)</sup>

Gestagene mit glukokortikoider Partialwirkung können in höherer Konzentration die ACTH-Sekretion hemmen (Progesteron, Chlormadinonacetat, Cyproderonacetat, Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat, Gestoden). <sup>(176)</sup>

#### 2.2.2.1. Verschiedene Gestagene und deren Darreichungsformen

Zur HT eingesetzte Gestagene können nach ihrer chemischen Struktur in C21-Steroide (diese sind vom Progesteron abgeleitet) und C19-Steroide (19-Nortestesteron-Derivate) unterteilt werden. Sie stehen zur HT oral und transdermal zur Verfügung. Mikronisiertes Progesteron kann auch vaginal gegeben werden.

### 2.2.2.2. Dosierung

Oral werden 100-200 mg/die Progesteron, 2 mg/die Chlormadinon, 1 mg/die Cyproteronacetat und 2,5-5-10 mg/die Medroxyprogesteronacetat verabreicht. Medrogesteron steht als Tablette mit 5mg/die und Dydrogesteron mit 10-20 mg/die zur Verfügung. Die Dosis von Dienogest liegt bei 2mg/die, von Norethisteron bei 0,7-1 mg/die, von Levonorgestrel bei 0,075 mg/die und von Drospirinon bei 2 mg/die.

Transdermal wird Norethisteronacetat mit 0,25 mg/die und Levonorgetrel mit 0,01 mg/die gegeben.

Das Intrauterinpeessar gibt 0,02 mg/die Levonorgestrel ab.

Gestagene	
<b>oral</b>	100-200 mg Progesteron
	2 mg Chlormadinonacetat
	1 mg Cyproteronacetat
	2,5-5-10 mg Medroxyprogesteronacetat
	5 mg Medrogeston
	10-20 mg Dydrogesteron
	2 mg Dienogest
	0,7-1 mg Norethisteronacetat
	0,075 mg Levonorgestrel
	2 mg Drospirenon
<b>transdermal</b>	0,25 mg Norethisteronacetat
	0,01 mg Levonorgestrel
<b>intrauterin (IUD)</b>	0,02 mg Levonorgestrel

Tabelle 5: Für die Hormonsubstitution empfohlene Dosierung der Gestagene <sup>(176)</sup>

### 2.3. Nebenwirkungen von Östrogenen und Gestagenen

Bei höheren Östrogendosen können Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Ödemneigung und Mastopathien auftreten. Manche Frauen berichten über Wadenkrämpfe und schwere Beine. Auch werden Cholestase, zervikaler Fluor und Pigmentierungen beschrieben.

Bei Anwendung von Progesteronderivaten neigen Frauen zu Mykosen, trockener Scheide und besonders unter Progesteron zu Diuresesteigerung.

Hingegen kommen unter der Einnahme von Nortesteronderivaten Ödeme, Depressionen, Libidominderung und Gewichtszunahme vor. Es können auch Akne, Müdigkeit, Hirsutismus, Hypo- und Amenorrhöen auftreten.

#### 2.4. Indikationen zur Hormontherapie

Die momentane Indikation zur HT ist uneinheitlich. Generell folgen die meisten Indikationen folgenden Regeln: Eine HT darf nur bei bestehender Indikation gegeben werden. Vorteile und Risiken müssen individuell mit der Patientin besprochen werden. Alter und Vorerkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Hypertonus, Diabetes) müssen beachtet werden. Unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßig Risiko-Nutzen-Abwägungen getroffen werden. Die Dosis soll so niedrig wie möglich sein. Eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung soll unter HT mindestens einmal im Jahr durchgeführt werden. <sup>(44)</sup>

##### 2.4.1. Hormontherapie und klimakterische Beschwerden

Eine Menge von Kohorten- und Querschnittstudien sind bei Patientinnen im Klimakterium zum Thema HT durchgeführt worden. Die in diesen Studien am häufigsten genannten Beschwerden sind Hitzewallungen, Schlafstörungen, Stimmungsänderungen, vaginale Trockenheit und Harnwegsbeschwerden. <sup>(142), (173)</sup> Sonstige körperliche Beschwerden und sexuelle Probleme stehen nur in manchen Studien in menopausalem Zusammenhang. <sup>(129)</sup>

Humane, nichthumane und synthetische Östrogene in oraler oder parenteraler Anwendung reduzieren Hitzewallungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen in der Häufigkeit um etwa 75 % innerhalb von 3 Monaten. <sup>(49), (130)</sup> Die zusätzliche Gestagenbehandlung beeinträchtigt die Wirkung von Östrogenen bezüglich vasomotorischer Beschwerden nicht. <sup>(44)</sup>

Die vorliegenden Studien zeigen keine Präferenz für eine bestimmte Minimaldosis oder eine bestimmte Anwendungsform zu Beginn einer Behandlung von Hitzewallungen. Jede Frau erhält eine ganz individuelle Therapie unter Risiko-Nutzen-Analyse. Diese wird jährlich überprüft. <sup>(44), (111), (130)</sup>

#### 2.4.2. Hormontherapie und kardiovaskuläre Erkrankungen

Durch eine HT werden fast alle pathophysiologischen Prozesse im Rahmen der Initiation und Progression einer Arteriosklerose beeinflusst. Die Wirkung betrifft den Stoffwechsel der Lipide, der Kohlenhydrate, die Gerinnung und die Fibrinolyse. <sup>(125)</sup>

Östrogene wirken überwiegend positiv auf das arterielle System und schützen vor der Entwicklung einer Arteriosklerose. Direkte vaskuläre Wirkungen sind dabei entscheidend: Vasodilatation, Zellproliferation, Entzündungsantwort, zelluläre Interaktion. Diese Mechanismen sind dosis- und zeitabhängig. <sup>(125)</sup>

Eine Prävention kardiovaskulärer Risiken durch HT kann offensichtlich nur gelingen, wenn noch keine arteriosklerotischen Veränderungen vorliegen, so dass dann die günstigen Östrogeneffekte greifen können. Dieses Zeitfenster wird in der Nurses` Health Study (NHS) mit einem Behandlungsbeginn innerhalb von 4 Jahren nach der Menopause angegeben. Es wird auch erwähnt, dass bei Auswertung nach dem Alter (statt Zeitabstand nach der Menopause) eine signifikante Risikoreduktion für Infarkte von 49% angegeben wird, wenn die Östrogentherapie unter 60 Jahren begonnen wird. Daraus ergibt sich, dass ein „windows of opportunity“ auch länger als 4 Jahre sein kann. <sup>(125)</sup>

Bei frühem Behandlungsbeginn sind die möglichen negativen Gestageneffekte nur selten relevant. <sup>(125)</sup>

Bis zum Bekanntwerden der WHI 2002 erschienen verschiedene Beobachtungsstudien zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Im Durchschnitt zeigte sich hier eine signifikante, mindestens 30%ige Risikoreduktion. <sup>(26), (10)</sup>

Die umfangreichste kontrollierte Studie für eine HT mit *Östrogen-Monotherapie* ist die Women`s Health Initiative (WHI). <sup>(44), (56), (84), (112)</sup> In dieser Studie konnte bei der Anwendung von 0,625 mg konjugierte Östrogene/Tag bei postmenopausalen hysterektomierten Frauen mit und ohne bekannter koronarer Herzkrankheit, deren Alter bei Studienbeginn zwischen 59 bis 79 lag, kein Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden. <sup>(44), (172)</sup>

In der WHI und der Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) liegen Daten zur *Kombinationstherapie* in Form von 0,625 mg/Tag konjugierte Östrogene und

2,5 mg/Tag Medroxyprogesteronacetat vor. <sup>(44), (56)</sup> In der WHI ergab sich zu Studienbeginn bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren und ohne bekannte koronare Herzkrankheit über 5,2 Jahre keine signifikante Risikoänderung für kardiovaskuläre Ereignisse. <sup>(44), (115)</sup>

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie aus Dänemark zeigte unter Einschluss von 1006 gesunden Frauen im Alter zwischen 45 – 58 Jahren unter einer HT mit einem Dreiphasen-Kombinationspräparat und bei erhaltenem Uterus mit 2 mg 17-beta-Estradiol keine statistische Signifikanz der Erhöhung von kardiovaskulären Komplikationen. <sup>(157)</sup>

Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass Östrogene die Initiation einer Arteriosklerose, aber nicht deren Progression verhindern können. Daher sind Östrogene zur Sekundärprävention nicht geeignet. <sup>(125)</sup>

Grundlage des ärztlichen Handelns ist die Interdisziplinäre S 3-Leitlinie (Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause 2009), die besagt, dass eine HT zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht geeignet ist, da andere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Wirksamkeit bewiesen ist. <sup>(44)</sup> Eine Anpassung erfolgt ständig nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

#### 2.4.3. Hormontherapie und Knochenstoffwechsel

In Deutschland sind etwa 5-6 Millionen Menschen an einer Osteoporose erkrankt. Die Osteoporose ist eine systemische Erkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko gekennzeichnet ist. (Konsensuskonferenz Amsterdam 1996) <sup>(185)</sup>

Infolge des Östrogenmangels in der Postmenopause kommt es zu einer verstärkten Aktivität der Osteoklasten. Dadurch steigt die Zahl der Resorptionslakunen, deren Tiefe und Ausdehnung, auf der Knochenoberfläche an. Dadurch werden die Knochenbälkchen verdünnt und die Querverbindungen verschwinden vollständig durch das Fortschreiten des Knochenabbaus. Die Folgen können Sinterungsfrakturen und Einbrüche der Deckplatten sein. Die Möglichkeit einer Frau, im postmenopausalen

Alter an einer osteoporosebedingten Erkrankung zu erkranken, liegt zwischen 30–40 %.<sup>(39)</sup>

In prospektiven, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien und in Metaanalysen randomisierter klinischer Studien konnte bei Einsatz einer HT eine positive Wirkung auf die Knochendichte nachgewiesen werden.<sup>(54), (79), (80)</sup>

Die Inzidenz von Frakturen wird durch eine HT signifikant reduziert.<sup>(30), (80), (172), (186)</sup>

Sowohl orale, subkutane, transkutane und transdermale Anwendung von Östradiol, Östradiolvalerat und konjugierten Östrogenen in Kombination eines Gestagens bei erhaltenem Uterus und unabhängig von der Applikationsform (sequentiell vs. kontinuierlich) zeigten bei der Anwendung der Mindestdosis gleiche Ergebnisse.<sup>(80), (143)</sup>

Entsprechend der aktuellen Empfehlung der S 3-Leitlinien des Dachverbandes der Osteologie zur postmenopausalen Osteoporose können Frauen mit hohem Frakturrisiko eine HT zur Prävention einer Fraktur erhalten, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht. Nutzen und Risiko müssen abgewogen werden.<sup>(44)</sup>

#### 2.4.4. Hormontherapie und metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom wird als entscheidender Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten angesehen. Es liegt vor, wenn Frauen neben einem Bauchumfang von > 80 cm zwei der folgenden Kriterien aufweisen: eine Hypertriglyzeridämie, einen zu niedrigen HDL-Cholesterinspiegel, eine Hypertonie und einen gestörten Glukosestoffwechsel bzw. einen manifesten Typ-2-Diabetes.

Östrogene zeigen einen positiven Einfluss auf den Insulinbedarf, indem die Insulinresistenz vermindert wird. Durch Östrogene kann ein erhöhter LDL-Spiegel gesenkt werden. Gestagene mit antimineralokortikoider Wirkung können die Induktion von Fettzellen unterdrücken; somit kann die Einlagerung von viszeralem Fett verhindert werden.<sup>(79)</sup>

Eine orale HT wird nur empfohlen, wenn die Gefäße nicht geschädigt und die Nierenfunktion noch nicht eingeschränkt sind. Liegen bereits Veränderungen vor, so

sollte bei vorbelasteter Anamnese eine transdermale Anwendung erfolgen, um so den Lebermetabolismus zu umgehen. <sup>(79)</sup>

#### 2.4.5. Hormontherapie und urogenitale Symptome

Die Harninkontinenz wird durch eine orale HT negativ beeinflusst. <sup>(44)</sup> Durch eine lokale und transdermale Therapie konnte keine eindeutige positive Auswirkung gesehen werden. <sup>(44)</sup>

Eine Verbesserung der Harninkontinenz ist durch operative, nichthormonelle medikamentöse Therapie und durch physiotherapeutische Verfahren nachgewiesen. <sup>(7), (44), (182)</sup>

Auf Grund eines Östrogenmangels in der Postmenopause kann es zu einer vulvovaginalen Atrophie kommen, die durch eine systemische oder lokale ET verhindert bzw. behoben werden kann. Durch die Verbesserung der Döderleinflora durch das von den Vaginalepithelien produzierten Glykogens entsteht ein saures Milieu, welches die Frauen vor Kolpituden schützt. <sup>(7)</sup>

Zur Vorbeugung von rezidivierenden Harnwegsinfektionen ist eine orale HT nicht geeignet, jedoch führt eine lokale Östrogenisierung der Vagina zu einer signifikanten Reduktion von Harnwegsinfekten. <sup>(139)</sup> Zusätzlich ist eine proliferative Wirkung der Östrogene auf das Urethral- und Blasenepithel nachzuweisen. <sup>(131)</sup>

#### 2.4.6. Hormontherapie und Endometrium-, Ovarial- und Colonkarzinom

Das Endometriumkarzinomrisiko wird durch eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) von mindestens 10 – 14 Tagen Gestagenanwendung pro Behandlungszyklus nicht erhöht. <sup>(7), (131)</sup>

Eine Östrogenmonotherapie (ET) von postmenopausalen, nicht hysterektomierten Frauen führt zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko. <sup>(7), (131)</sup> Dieser Effekt ist zeit- und dosisabhängig. Die Risikoerhöhung bleibt für mehrere Jahre nach Absetzen einer ET bestehen. <sup>(131)</sup>

Bei hysterektomierten Frauen soll eine ET angewandt werden. <sup>(44)</sup>

In der Literatur wird das Ovarialkarzinomrisiko durch eine HT unterschiedlich beschrieben.

In einer Metaanalyse wurden alle Publikationen analysiert, die zwischen 1966 und 1997 veröffentlicht wurden. Frauen, die eine Hormontherapie erhalten hatten, zeigten gegenüber Frauen, die keine Hormone eingenommen hatten, ein leicht erhöhtes Risiko. Frauen, die länger als 10 Jahre eine HT bekommen hatten, zeigten ein erhöhtes Risiko. <sup>(65)</sup>

Eine aktuelle Analyse mit 126.920 postmenopausalen Frauen zeigte, dass das Ovarialkarzinomrisiko unter Hormoneinnahme gesteigert ist. Die Östrogenmonotherapie wies ein höheres Risiko auf im Vergleich zur kombinierten Hormontherapie mit Östrogenen und Progesteron. <sup>(175)</sup>

In der WHI-Studie war das Risiko im EPT-Arm auf 1,58 (95% KI 0,77-3,24) nicht signifikant erhöht. <sup>(49)</sup> In der Million Women Study (MWS) lag das Risiko für die Ovarialkarzinominzidenz bei 1,20 (HR: 95% KI 1,09-1,32; p=0,0002). Die Anwendungsform spielte keine Rolle. <sup>(13)</sup>

Das Risiko für kolorektale Karzinome wird durch eine EPT gesenkt, durch eine ET nicht. Eine Indikation für eine HT ergibt sich daraus nicht. <sup>(44)</sup>

Bei Frauen, die jemals in ihrem Leben eine HT erhielten, war das Risiko, an einem Colon- oder Rektumkarzinom zu erkranken, gesenkt. <sup>(75)</sup> In der WHI wurde im EPT-Arm eine Reduktion für kolorektale Karzinome von 37% gesehen. Die ET zeigte in diesem RCT keinen Effekt. <sup>(49)</sup>

#### 2.4.7. Hormontherapie und Thrombembolien

Die orale HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien. Das Risiko ist in dem ersten Jahr unter HT besonders hoch. Bei zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren (z. B. Diabetes, Adipositas, Faktor-V-Leiden) ist das Risiko zusätzlich erhöht. Das Risiko für Thrombosen steigt mit zunehmendem Alter. (WHI,HERS) <sup>(44)</sup>, <sup>(86)</sup>, <sup>(172)</sup>

Unter transdormaler Applikation ist das Risiko geringer erhöht. <sup>(29)</sup>

#### 2.4.8. Hormontherapie und ZNS und Demenz

Bei älteren postmenopausalen Frauen hat eine HT keine positive Wirkung auf die Kognition, daher wird zur Verringerung einer kognitiven Beeinträchtigung keine HT empfohlen. <sup>(44)</sup>



Neue Daten aus der Cache County Study, eine prospektive Observationsstudie, zeigen, dass eine HT, die innerhalb von 5 Jahren nach Einsetzen der Menopause begonnen und mehr als 10 Jahre durchgeführt wurde, das Alzheimer-Demenz-Risiko signifikant reduziert. Bei späterem Beginn bzw. kürzerer Anwendungsdauer werden weder positive noch negative Effekte gesehen. <sup>(105)</sup>

Nach Eintritt der natürlichen Menopause zeigt eine HT innerhalb von 5 Jahren keinen substanziellen Effekt auf die Kognition. <sup>(113)</sup>

Nach beidseitiger Oophorektomie bei prämenopausalen Frauen ist bei einer ET ein kurzzeitiger kognitiver Nutzen zu sehen. <sup>(181)</sup> Daten hinsichtlich einer langfristigen Wirkung beim Einsatz einer HT in der frühen Menopause und der Perimenopause liegen bisher nicht vor. Eine HT, in der Postmenopause begonnen, zeigt keine Verbesserung der Kognition. <sup>(7), (131)</sup>

Auf die Demenz bei Alzheimer-Erkrankten zeigt eine HT keinen Nutzen, so dass eine HT zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen wird. <sup>(44)</sup> Besonders in der WHIMS- Studie, einem Teil der WHI, konnte bei Langzeitanwendung einer HT bei Frauen über 65 Jahren keine Senkung der „milden kognitiven Beeinträchtigung“ sowie „möglichen Demenz“ gefunden werden. <sup>(56)</sup> Bei Frauen mit Demenz wurde in der Metaanalyse von Farquhar ein kleiner RCT gesehen. <sup>(56)</sup>

#### 2.4.9. Hormontherapie und zerebraler Insult

Eine HT mit ET und EPT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult. Eine Nutzen-Risiko-Analyse bei der Verordnung einer HT und eine eingehende Aufklärung müssen bei Frauen in jeder Altersgruppe erfolgen. <sup>(44), (56), (112)</sup> Das Risiko nimmt mit der Einnahmedauer zu und wird nach 2 Jahren deutlich.

Die Erhöhung des Risikos ist möglicherweise auf den thrombotischen Effekt einer HT zurück zu führen.

Da auch unter ET das Risiko eines Schlaganfalls vorhanden ist, wird angenommen, dass das auslösende Moment wahrscheinlich das Östrogen und nicht das Gestagen ist. <sup>(7), (131)</sup>

#### 2.5. Zusammenfassung der Hormontherapie

Unter einer HT können Nebenwirkungen auftreten. Am häufigsten leiden Frauen unter Mastodynien, uterinen Blutungen, Gelenksbeschwerden, Ödembildungen und

psychischen Symptomen. Seltener kommt es zu Erbrechen, Übelkeit, Gewichtsveränderungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Hautausschlag und Juckreiz.

Auf Grund von unerwünschten Nebenwirkungen unter einer HT und auch Risiken, die z. T. auch heute noch kontrovers in der Literatur diskutiert werden, sollte die Indikation für eine HT bei jeder Patientin individuell geprüft werden. Eine Risiko-Nutzen-Analyse sollte durchgeführt werden, die jährlich wiederholt werden sollte.

Es ist sehr wichtig, dass jede Frau eine für sie individuelle Tagesdosierung und eine auf sie angepasste Darreichungsform erhält. <sup>(44)</sup>

Durch die verschiedenen verfügbaren Hormonpräparate, die sich in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden, können die Risiken durch Wahl der Applikationsform oder des unterschiedlichen Gestagenzusatzes minimiert werden.

### 3. Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau. Pro Jahr treten weltweit über 1 Million Neuerkrankungen auf, lt. WHO (2009) sterben jährlich ca. 500.000 Frauen daran.

In einem direkten Vergleich zwischen den einzelnen Ländern anhand der altersstandardisierten Raten (ASR) sind große Unterschiede zu sehen, die wahrscheinlich auf unterschiedliche Diagnostik v. a. im Rahmen der Früherkennung (Mammographie-Screening) und auf sehr unterschiedliche therapeutische Mittel, die jedem Land zur Verfügung stehen, zurückzuführen sind.

Land	Kollektiv	Inzidenz (absolut)	Inzidenz (ASR)	Mortalität (absolut)	Mortalität (ASR)
Australien	2006	12.614	89,7	2.618	16,1
Schweden	2006	6.320	80,2	1.506	14,5
Niederlande	2006	12.416	93,6	3.335	20,6
Österreich	2006	4.841	71,6	1.563	18,6
Deutschland	2006	57.970	75,3	17.286	17,5
Finnland	2006	3.900	84,5	812	14,3

Tabelle 6: Absolute und altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich (Auswahl) <sup>(14), (145), (187), (188), (190), (191)</sup>

In Deutschland ist Brustkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Frauen gefolgt von Darm-, Bronchial-, Pankreas-, Ovarial- und Magenkrebs.

In Deutschland erkrankten 2006 (Angaben des Robert-Koch-Institutes) 57.970 Frauen an invasivem Brustkrebs, das sind 29,3% aller weiblichen Krebserkrankungen.

Seit 1980 kam es in Deutschland zu einer Zunahme der Mammakarzinominzidenz. Es fällt auf, dass es von 1980 bis 2008 zu einer Verdopplung der Neuerkrankungen gekommen ist.

Werden die In-Situ-Karzinom-Erkrankungen (CIS) mit hinzugezählt, so erhielten 2008 78.160 Frauen eine Brustkrebsdiagnose. <sup>(170)</sup>

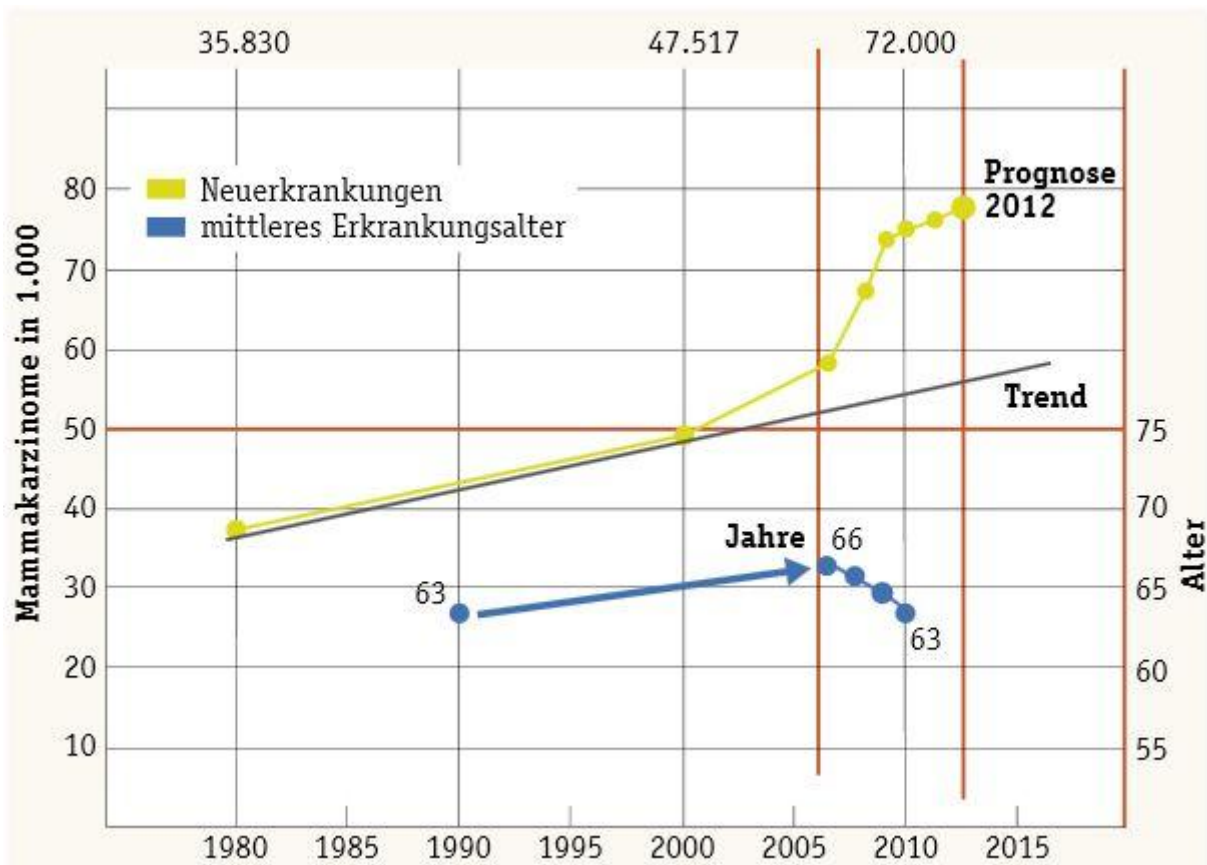


Abbildung 5: Entwicklung von Inzidenz und mittlerem Erkrankungsalter; seit 1980 hat sich die Zahl der Neuerkrankungen etwa verdoppelt <sup>(170)</sup>

Die Diagnosestellung findet meistens in der Postmenopause statt. Das mittlere Erkrankungsalter sank von 66 auf 63 Jahre.

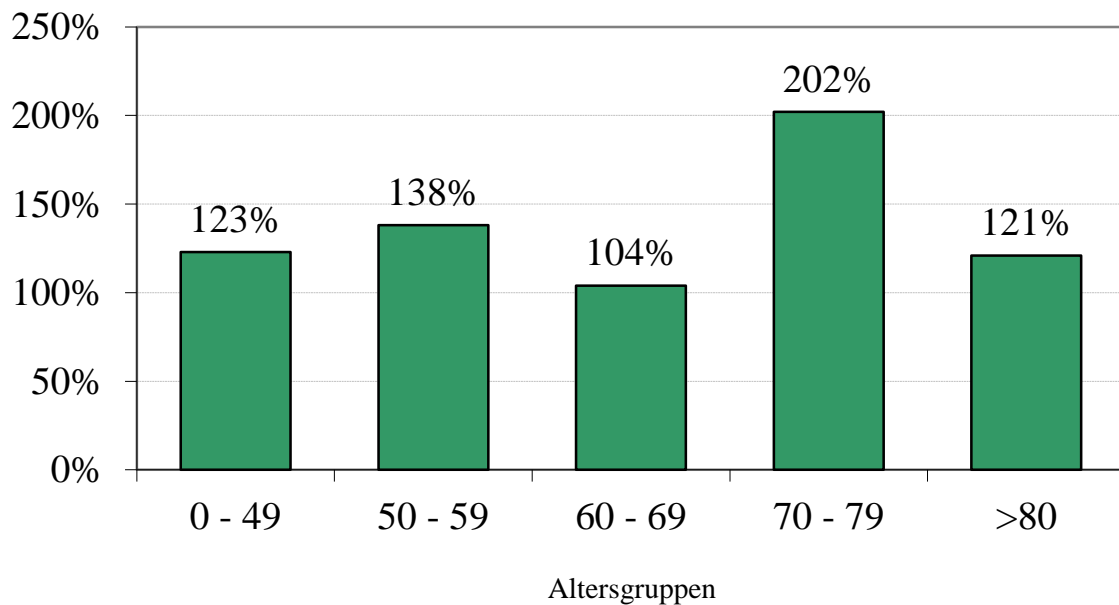


Abbildung 6: Veränderung der prozentualen Prävalenz (1990-2004) <sup>(170)</sup>

Die prozentuale Prävalenz ist sowohl bei den älteren und als auch bei den jüngeren Frauen angestiegen (RKI). <sup>(170)</sup>

Besonders beängstigend ist die Zunahme von Erkrankten unter 55 Jahren. So waren 2008 25% der erkrankten Frauen unter 55 Jahre und 10% unter 45 Jahre. <sup>(170)</sup>

Seit Mitte der 1990er Jahre ist die Brustkrebs-Mortalitätsrate in Deutschland rückläufig, was mit der Erkennung von Frühstadien durch qualitätsgesicherte Diagnostik (z. B. Mammographie-Screening) und der adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms in Zusammenhang gebracht wird.

Die 5-Jahresüberlebensrate stieg von 1980 von 69% auf 78% im Jahr 2008. Es wurde also eine Verbesserung von 9% erreicht. <sup>(170)</sup>

2007 starben in Deutschland 16.780 Frauen an Brustkrebs (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister – Deutschland 2010). <sup>(145)</sup>

Die steigende Anzahl von Mammakarzinomerkrankungen ist mit zunehmenden Kosten der Behandlung verbunden. Sie betragen 2006 1.8882 Milliarden Euro. <sup>(170)</sup>

Die meisten Mammakarzinome sind östrogenassoziiert. Eine hochwirksame Therapie dieser Karzinome stellen der Östrogenentzug bzw. eine antiöstrogene Behandlung dar. (134)

### 3.1. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms

Die Hauptrisiken für die Entstehung des Mammakarzinoms sind zu 70-90% Lebensstil- und Umwelteinflüsse und können sehr vielfältig sein. (170)

Die steigende Mammakarzinominzidenz kann nur zu etwa 25-30% mit den heute bekannten Risikofaktoren erklärt werden.

Risikofaktor	Relatives Risiko (RR)
Lebensalter > 50 Jahre vs. < 50 Jahre	6,5
Familiäres Mammakarzinom	
angehörige 1. Grades	1,4 – 13,6
angehörige 2. Grades	1,5 – 1,8
BRCA 1/2 -Mutationen	8
benigne Mammaerkrankungen	1,5 – 1,8
hohe mammographische Dichte	5,5
atypische Hyperplasie	4 – 5
intraduktales Mammakarzinom	10
Spätgebärende / Nullipara	<2 (1,5)
postmenopausale Adipositas	1,2
Bewegungsmangel	1,2
Alkoholabusus	1,2
Kein Kind gestillt	1,2
Menarche unter 13. Lebensjahr	1,2
Frühe Schwangerschaft, Multiparität	< 1

Tabelle 7: Bekannte Risikofaktoren, die an der Entstehung eines Mammakarzinoms beteiligt sein können (6), (19), (189)

#### 3.1.1. Überalterung

Das Altern wird als das stärkste „Karzinogen“ beschrieben. Im Alter finden pathophysiologische Prozesse statt, die zu genomischer Instabilität, Telomerenkrise und Hypermethylierungen führen. (85), (135)

### 3.1.2. Beeinflussbare Risikofaktoren

Von Bedeutung sind insbesondere beeinflussbare Risikofaktoren (z. B. Umweltfaktoren, Bewegungsmangel, Adipositas, Nikotinabusus, Ernährungsgewohnheiten, Vitamin-Mangel-Zustände) und die daraus resultierenden Probleme. <sup>(66), (144)</sup>

#### 3.1.2.1. Mammakarzinom und Umweltfaktoren

Viele Umweltgifte (z.B. Insektizide, Weichmacher, Pestizide) erhöhen das Risiko der genomischen Instabilität.

Das nichtdifferenzierte Mammaparenchym (Lobuli im Grad I und II) ist gegenüber einwirkenden Noxen besonders empfindlich. Es hat den höchsten Proliferations- und Angiogeneseindex. Erst die Ausreifung der weiblichen Brust durch die Laktation (Lobuli im Grad III und IV) führt zu einer Aktivierung von Genen, die die Brust gegenüber karzinogenen Einflüssen unempfindlicher macht. <sup>(36), (150), (151), (152)</sup>

In Deutschland und Amerika wurden seit Mitte der 1960er Jahre große Krebsvermeidungsprogramme zur Erkennung und Bewertung von Chemikalien mit krebserregender Wirkung durchgeführt. <sup>(149), (184)</sup>

#### 3.1.2.2. Elektrische und magnetische Felder

Es ist bekannt, dass nicht nur ionisierende Strahlung, sondern auch nicht ionisierende Strahlung (z. B. UV-Lichtstrahlung), aufgrund der transportierten Energie in der Lage ist, direkt an der DNA Mutationen auszulösen. <sup>(97)</sup>

Experimentell wurde bestätigt, dass die Exposition gegenüber Licht des Nachts (Fernsehen, spätes Einschlafen) den zirkulierenden Melatoninspiegel reduziert. <sup>(11), (97)</sup>

Die Einwirkung eines Magnetwechselfeldes mit umweltrelevanter Flussdichte auf molekularer Ebene blockiert die antiöstrogene Wirkung von Melatonin in den MCF-7-Zellen fast vollständig und fördert damit das metastatische Potential hinsichtlich eines Mammakarzinoms. <sup>(67), (68)</sup>

Eine Langzeiteinwirkung von niedrigfrequenter EMF-Position zeigte in verschiedenen Studien, dass eine Tendenz zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Brustkrebsrisikos vorhanden ist. <sup>(57), (116)</sup>

### 3.1.2.3. Genussgifte

Ein regelmäßiger Alkoholkonsum in mittleren bis höheren Dosen führt zu einer Erhöhung des relativen Risikos, an einem Mammakarzinom zu erkranken.

Alkohol hemmt im Hypothalamus die Opioidaktivität und bremst die Melatoninausschüttung.<sup>(168)</sup> Die verstärkte LH-Ausschüttung führt zu einer Stimulation der Ovarien. Die Folge ist eine frühzeitige Menarche.<sup>(64), (141)</sup>

Bei Biertrinkerinnen, Hopfenextrakte enthalten Phytoöstrogene, wurde ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko festgestellt.<sup>(90)</sup>

In der Women`s Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study (1985-2001) wurde nachgewiesen, dass ein regelmäßiger dosisabhängiger Alkoholkonsum zu einem erhöhten Risiko (RR 1,3) führt, an einem kontralateralen Zweitkarzinom zu erkranken.<sup>(93)</sup>

Rauchkondensate werden als sog. „Endocrine-Disrupting Chemicals“ bezeichnet. Sie stellen potente Tumorpromotoren dar und wirken kanzerogen.<sup>(16)</sup>

In einer Fall-Kontroll-Studie der Schweiz wurde gezeigt, dass sowohl aktive als auch passive Raucherinnen ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko hatten.<sup>(122)</sup>

Zu einem widersprechenden Ergebnis kam eine große Fall-Kontroll-Studie in Italien, die keine Verbindung zum Nikotinkonsum herstellte.<sup>(23)</sup>

### 3.1.2.4. Chemikalien

Verschiedene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind als native Chemikalien nicht krebserregend. Sie können aber im menschlichen Körper metabolisch aktiviert und konjugiert und somit kanzerogen werden.<sup>(107), (158)</sup>

### 3.1.2.5. Einwirkungen auf den Embryo

In epidemiologischen Studien und in Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Einwirkung bestimmter Umweltfaktoren auf den Feten in utero (z.B. Nikotinabusus, Alkohol, Ernährung, Stress, Toxine) zu Epimutationen und zur Entstehung von Malignomen in der darauffolgenden Generation führen kann.<sup>(5), (9), (101), (138), (141), (168)</sup>

Auch spielen Kulturbedingungen beim IVF eine große Rolle in Bezug auf das Methylierungsmuster.<sup>(78)</sup>

### 3.1.2.6. Einwirkungen von Stress

Stress kann das Immunsystem schädigen und zur Verkürzung der Telomerenenden führen.<sup>(53)</sup> Dadurch kommt es zu genomischer Instabilität und zur Förderung der Karzinogenese. Die Ausschüttung von Cortisol und Noradrenalin ist ein guter Nährboden für ein prämalignes Geschehen.<sup>(69)</sup>

### 3.2. Das familiäre Mammakarzinom

Bei ca. 0,04-0,2% der Frauen der Allgemeinbevölkerung liegt eine prädisponierende Genveränderung, eine Mutation vor. Bei dieser Patientengruppe beträgt die Wahrscheinlichkeit lebenslang an einem Mammakarzinom zu erkranken 85%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt hier bei 45 Jahren.

5% der bereits erkrankten Frauen weisen eine Mutation in den BRCA-Genen auf. Bei weiteren 5% liegen Hinweise auf eine Mutation in noch unbekanntem Genen vor (BRCAx).<sup>(118)</sup>

Beim familiären Mammakarzinom liegen bei 50% BRCA 1- und BRCA 2-Mutationen vor. Diese sind hochpenetrante Tumorsuppressorgene, die eine wichtige Rolle in der DNA-Reparatur spielen. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Es erkranken 50% der Nachkommen.

BRCA 1-Mutationsträgerinnen haben ein Risiko von ca. 81% im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom und ein Risiko von 54% an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Das Risiko im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken liegt bei heterozygoten BRCA 2-Mutationsträgerinnen bei 85% und an einem Ovarialkarzinom zu erkranken bei 23%.<sup>(117)</sup>

Sowohl bei BRCA 1- als auch bei BRCA 2- Mutationsträgerinnen ist das Risiko, an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, signifikant erhöht und vom Erkrankungsalter abhängig.<sup>(117)</sup>

Im Vergleich zum sporadischen Mammakarzinom ist die Prognose von BRCA 1-assoziierten Mammakarzinomen ungünstiger. Hier finden sich vorwiegend triple-negative Tumore und ein ungünstiges Tumorigradung. In der Genexpressionsanalyse entsprechen diese Tumore meistens dem basalen Typ. Nachdem diese Tumore



anfänglich gut ansprechen kommt es oftmals frühzeitig zu einer visceralen Metastasierung.<sup>(146)</sup>

### 3.3. Hormone und Mammakarzinom

In den letzten Jahren hat das Wissen über die Entstehung hormonabhängiger Mammatumoren stetig zugenommen. Die erhöhte bzw. verlängerte Exposition gegenüber endogener Östrogene ist mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko assoziiert.<sup>(192), (193)</sup>

Es ist allgemein anerkannt, dass eine frühe Menarche, späte Menopause, hohe Dichte des Brustdrüsenkörpers und eine Gewichtszunahme in der Postmenopause mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einhergeht.<sup>(193)</sup>

Zahlreiche prospektive Studie zeigen, dass die Höhe der Östrogenspiegel mit dem späteren Brustkrebsrisiko korreliert.<sup>(51), (193)</sup>

Es konnte auch gezeigt werden, dass eine frühzeitige Ovariectomie das spätere Brustkrebsrisiko reduziert. Das konnte auch bei Trägerinnen von BRCA 1/2 - Mutationen gezeigt werden.<sup>(48)</sup>

#### 3.3.1. Hormone und Kanzerogenese

Kontrovers in der Literatur wird diskutiert, ob die unter einer HT entdeckten Mammakarzinome durch eine HT primär ausgelöst werden oder ob diese Karzinome wegen zu geringer Größe vor einer HT nicht diagnostiziert werden und somit durch eine HT stimuliert werden? Es stellt sich die Frage, ob es sich also um eine Promotion oder Induktion eines Tumors handelt?

##### 3.3.1.1. Östrogene und Kanzerogenese

###### 3.3.1.1.1. Östrogene als Tumorpromotoren

Dass Östrogene zur Entstehung eines Mammakarzinoms führen können, wird allgemein akzeptiert. Die allgemein akzeptierte Hypothese besagt, dass Östrogene typische Tumorpromotoren sind. Sie stimulieren durch Bindung an ihre spezifischen Rezeptoren die Transkription von Proliferationsgenen. Die Wahrscheinlichkeit spontaner Replikationsfehler steigt mit jedem neuen DNA-Synthesezyklus. Bei rasch proliferierenden Zellen ist die Möglichkeit der DNA-Reparatur reduziert. Hat eine gewisse Zahl relevanter Mutationen stattgefunden, können diese zu einer malignen

Transformation führen. Die mitogene Wirkung der Östrogene kann rasch zur Manifestation invasiver Karzinome führen, wenn bereits karzinogene Mutationen (z. B. okkulte Karzinomvorstufen) vorhanden sind. <sup>(73), (154), (193)</sup>

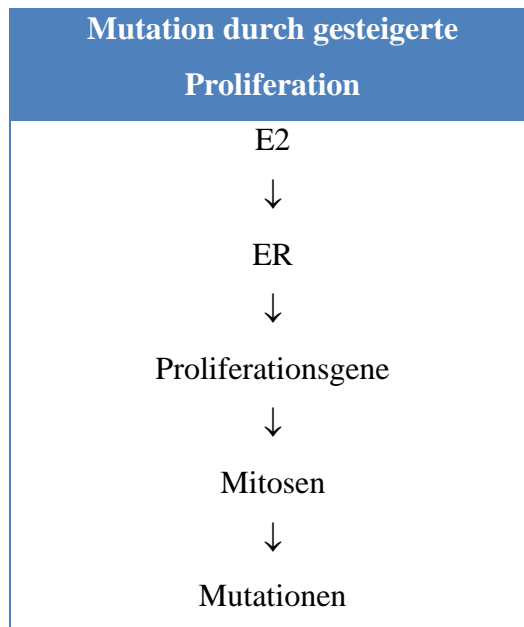


Abbildung 7: Hypothetische Mechanismen über die Östrogene, wie ein Mammakarzinom ausgelöst werden kann - Tumorpromotion <sup>(73)</sup>

#### 3.3.1.1.2. Östrogene als Tumorinitiatoren

Eine weitere Hypothese besagt, dass Östrogene Tumorinitiatoren sind.

Die Theorie der Induktion von Mammakarzinomen basiert auf der Gesetzmäßigkeit, dass zwischen dem primären Einfluss eines oder mehrerer karzinogener Faktoren und der Entwicklung einer vollständig malignen Zelle etwa 10 Jahre vergehen.

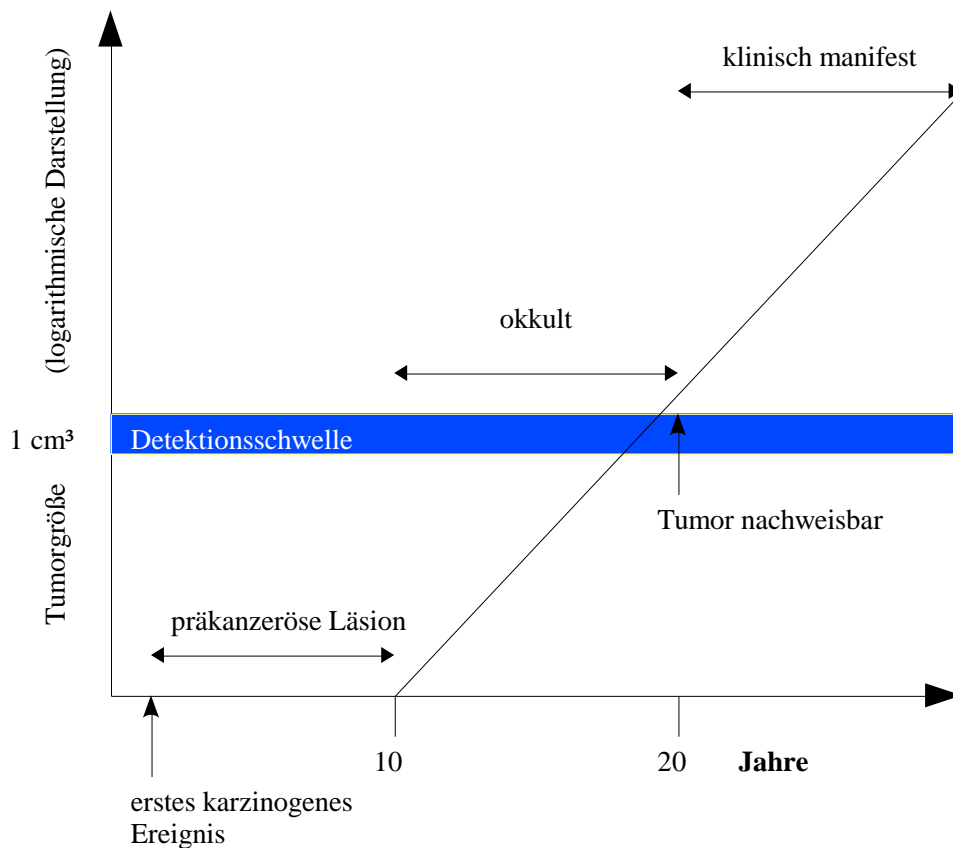


Abbildung 8: Zeitraum einer Tumorentstehung zwischen dem oder den karzinogenen Primäreignissen, der präkanzerösen Phase und etwa zehn Jahren, der sich anschließenden klinisch nicht detektierbaren Wachstumsphase und weiteren zehn Jahren bis zum klinisch manifesten Karzinom<sup>(186)</sup>

Durch weitere Zellteilung einer entstandenen einzelnen Tumorzelle entwickelt sich in weiteren 5 – 10 Jahren ein ca. 0,5 – 1cm großer Tumor. Nach der Gombertzianischen Wachstumskurve (Erfassung von Progression bei gleichzeitiger partieller Regression) benötigt eine Mammakarzinomzelle bei einem Zellvolumen von  $10^6$  und einer Tumorverdopplungszeit von 50-100 Tagen etwa 30-35 Tumorverdopplungen, um auf ein Volumen von  $10^9$  Zellen zu kommen, was einem Tumordurchmesser von ca. 0,7-1,0 cm entspricht. Dieser Zeitraum beträgt ungefähr 1750-3500 Tage.<sup>(82)</sup> Diese Größe eines Mammakarzinoms ist Voraussetzung, um ein Karzinom in der Mammographie oder im Ultraschall darzustellen.

Anhand zahlreicher experimenteller Untersuchungen wird die Behauptung aufgestellt, dass Östrogene in genotoxische Metabolite umgewandelt werden können, die die DNA schädigen können. Durch das Cytochrom P 450 1B1 wird Östradiol in das Katecholöstrogen 4-Hydroxyöstradiol umgewandelt, welches weiter in das Östradiol-3,4-Chinon umgewandelt wird. Dieses bindet kovalent an Guanin oder Adenin. Damit

können diese Purine aus der DNA herausbrechen. Die Folge sind Einzelstrangbrüche und Punktmutationen, die die maligne Transformation auslösen können. <sup>(52), (192), (194)</sup>

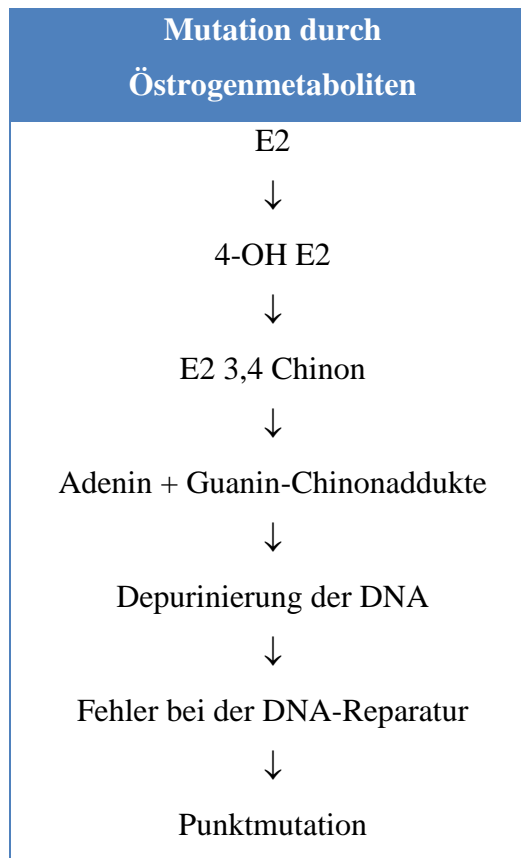


Abbildung 9: Hypothetische Mechanismen über die Östrogene, wie ein Mammakarzinom ausgelöst werden kann – Tumorinitiation <sup>(194)</sup>

Besonders die Arbeitsgruppe um Russo zeigt, dass die spontan immortalisierte Mammaepithelzelllinie MCF-10F durch sehr niedrige Östradiolkonzentrationen (0,007 nM) zu einer malignen Transformation führen kann. <sup>(194)</sup> Die Konzentration von 4-Hydroxyöstrogenen und Chinon-Konjugaten in menschlichen Mammakarzinomen waren gegenüber normalem Mammagewebe deutlich höher. <sup>(147)</sup>

Andere Arbeitsgruppen vermuten, dass dieser genotoxische mutagene Effekt von Östrogenen synergistisch mit dem mitogenen Effekt von Östrogenen als Tumorpromotoren einhergeht. <sup>(194)</sup> Vermutlich haben Frauen mit Genotyp-Polymorphismen, welche eine hohe Konzentration von genotoxischen Östrogenmetaboliten begünstigen, ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko. <sup>(48), (52), (192)</sup>

Die heute vertretene Meinung ist, dass Sexualhormone keine Onkogene sind. <sup>(15)</sup>

### 3.3.1.2. Gestagene und Kanzerogenese

Welche Rolle die Gestagene bei der Entstehung eines Mammakarzinoms spielen wird immer noch kontrovers diskutiert.

Menschliche Mammakarzinomzellen können durch Gestagene sowohl stimuliert als auch gehemmt werden. <sup>(155)</sup>

In Fachkreisen besteht Einigkeit darüber, dass der Gestagenzusatz das Mammakarzinomrisiko eher erhöht. <sup>(38)</sup>

Verschiedene Gestagene haben unterschiedliche Effekte auf die Brust. <sup>(148), (166)</sup>

Gestagene verstärken die östrogengeförderte Proliferation von Drüsenzellen in der Mamma. Dies geschieht durch verschiedene genomische Effekte, durch die Hochregulation von Wachstumsfaktoren und die speziellen Signalwege der RANK/RANKL-Systeme. <sup>(70), (160)</sup> Bestimmte membranständige Rezeptoren, die bei Frauen mit Brustkrebs hochreguliert sind und die Gestagene bzw. auch Progesteronmetabolite hochspezifisch binden können, werden als Ursache für eine verstärkte Proliferation maligner Brustzellen angesehen.

Proliferationsfördernd auf Tumorzellen im Mammagewebe wirken das natürliche Progesteron und seine Metabolite. <sup>(24)</sup>

### 3.3.1.3. Androgene und Kanzerogenese

Durch die Aromatisierung von Androgenen werden Östrogene gebildet. Mammakarzinomzellen verfügen über eine hohe Aromataseaktivität. Sie können durch Androgene in ihrem Wachstum stimuliert werden. <sup>(164)</sup> Der erfolgreiche Einsatz von Aromatasehemmern in der adjuvanten und auch palliativen Therapie ist auf die Hemmung dieses Mechanismus zurückzuführen. <sup>(48)</sup>

Eine Assoziation zwischen hohen endogenen Androgenspiegeln und dem späteren Mammakarzinomrisiko ist in vielen Studien nachgewiesen. <sup>(48), (192)</sup>

### 3.3.2. Hormontherapie als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms -Studienlage

Bezüglich HT als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms kommt es in der Literatur immer wieder zu heftigen und kontroversen Diskussionen um Vor- und Nachteile der Hormontherapie.

Um medizinische Fragen gut beantworten zu können wurden unterschiedliche epidemiologische Instrumente benutzt. Von besonderer Bedeutung sind Reanalysen, die von früheren Studien durchgeführt wurden. Dazu wurden Studien der Collaborative Group on Breast Cancer (Lancet-1997), neue randomisierte prospective Untersuchungen (WHI)<sup>(186)</sup>, (HERS)<sup>(125)</sup> und nicht randomisierte Beobachtungsstudien (MWS)<sup>(120)</sup> herangezogen.

Bereits 1997, also 5 Jahre vor der Veröffentlichung der WHI-Studie, wurde in 2 epidemiologischen Beobachtungsstudien, der Studie der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer und der MWS mit einer Behandlungsdauer von 5 bzw. 6 Jahren, die Zunahme der kumulativen Inzidenz von Mammakarzinomen unter HT beschrieben. Beide Studien zeigten statistische Signifikanz.<sup>(37), (120)</sup>

Die Women`s Health Initiative (WHI) und die Million Women Study (MWS) – rückte das evtl. erhöhte Brustkrebsrisiko unter HT in den Mittelpunkt. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen postmenopausaler HT und dem Auftreten von Mammakarzinomen aufgezeigt werden.<sup>(120), (186)</sup>

#### **WHI – Women`s Health Initiative**

##### **Estrogen-Monotherapie**

Die WHI-Studie ist eine prospektive randomisierte Studie, die die Wirkung einer HT auf das kardiovaskuläre System analysiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die Prüfung, ob Östrogene einen Schutz auf das kardiovaskuläre System haben. Unter den möglichen Nebenwirkungen wurde vorrangig die Auswirkung der HT auf das Mammakarzinomrisiko untersucht. Frauen mit klimakterischen Beschwerden wurden ausgeschlossen.

Der Beginn der HT lag im Durchschnitt bei 63 Lebensjahren postklimakterischer Frauen, also ca. 12 Jahre nach dem durchschnittlichen Menopausenalter. Der BMI der

Studienteilnehmerinnen war oft erhöht und sie hatten häufig schon bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen.

In der Zeit zwischen 1993 und 1998 wurden 10.739 postmenopausale Frauen aus 40 klinischen Zentren zusammengefasst. Dabei bekamen hysterektomierte Frauen entweder orale Equinöstrogene (0,625 mg/die, n=5310) oder ein Placebo (n=5429).

Bei Studienbeginn waren 30% der Studienteilnehmerinnen zwischen 50-59 Jahren und 24% waren bereits 70-79 Jahre alt. Mehr als die Hälfte der Frauen hatten vor Aufnahme in die Studie nie eine ET erhalten.

Am 29. Februar 2004 wurde die Studie nach 6,8 Jahren, geplant waren 8,5 Jahre, wegen einer erhöhten thrombembolischen Inzidenz abgebrochen. Publiziert wurden die ersten Ergebnisse 2006.

Bei 7645 Teilnehmerinnen wurde die Überwachung bis zum 14. August 2009 fortgeführt, um hier die langfristige Wirkung der Östrogene auf die Inzidenz von invasiven Mammakarzinomen, deren Tumorcharakteristika und die Mortalität zu evaluieren.

Bereits die erste Veröffentlichung der Studie 2002 zur Östrogen-Monotherapie kam zu dem Ergebnis, dass ein nicht signifikant erniedrigtes Risiko ( $p < 0,06$ ) für Mammakarzinome vorlag.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 7,1 Jahren wurden bei der Subgruppenanalyse der Frauen, die noch nie eine ET erhalten hatten, unter Estrogen-Monotherapie signifikant weniger Brustkrebserkrankungen im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Unter ET hatten die Frauen signifikant weniger duktale Mammakarzinome und signifikant weniger invasive Mammakarzinome. <sup>(14)</sup>

Nach einem medianen Follow-up von 11,8 Jahren zeigte sich in der Östrogengruppe (IQR 9,1-12,9) und einer vorherigen Verwendung von Östrogenen über einen medianen Zeitraum von 5,8 Jahren (2,5-7,3) eine niedrigere Inzidenz von invasivem Brustkrebs gegenüber Placebo. Alle Patientinnen hatten keine belastete Brustanamnese.

Interessant ist auch der Vergleich der Mortalität nach 11,8 Jahren der Östrogengruppe mit der Placebogruppe. In der Östrogengruppe starben weniger Frauen an Brustkrebs im Vergleich zur Placebogruppe. <sup>(4)</sup>

Die Ursache für eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos können möglicherweise schützende Östrogenmetabolite sein. <sup>(89), (124)</sup> Andererseits kommt es durch Östradiol zu einer Steigerung der Insulinsensitivität, die Insulinkonzentration sinkt unter Östradiol ab. Insulin wird als eine der effektivsten tumorprovozierenden Substanzen des Körpers bezeichnet. Beide Hypothesen erklären das reduzierte Mammakarzinomrisiko im Östrogen-Monotherapiearm der WHI-Studie und den späteren Risikoanstieg in der NHS. <sup>(77), (104)</sup>

## **WHI – Women`s Health Initiative**

### **Estrogen-Gestagen-Therapie**

16.608 Frauen zwischen 50 und 79 Jahren wurden in der WHI in den Studienarm mit kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie (0,625 mg/die konjugierte equine Östrogene und 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat) aufgenommen.

Am 31. Mai 2002 wurde der Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie nach 5,2 Jahren abgebrochen, geplant waren 8,5 Jahre, da unter der Therapie ein erhöhtes Risiko für invasive Mammakarzinome nachgewiesen wurde.

Die Teilnehmerinnen erhielten täglich 0,625 mg konjugierte Östrogene und 2,5 mg MPA. Die Teilnehmerinnen waren durchschnittlich 63,2 Jahre alt – 45% der behandelten Frauen waren zwischen 60 und 69 Jahre alt.

Frauen, die vor der Studienteilnahme nie in ihrem Leben eine HT erhalten hatten, zeigten nach 5 Jahren Studienteilnahme keine signifikante Risikoerhöhung; ebenso die Frauen, die weniger als 5 Jahre Hormone eingenommen hatten.

Die Zunahme an Mammakarzinomdiagnosen stieg mit zunehmender Einnahmedauer einer HT an. War die Dauer der HT > 5 Jahre kam es zu einer signifikanten Risikoerhöhung. <sup>(62)</sup>

Eine neue Auswertung der WHI-Studie im Oktober 2010 zeigte nicht nur eine Zunahme der Häufigkeit von Mammakarzinomen, sondern auch der Mammakarzinommortalität.



Nach 11 Jahren waren noch 12.788 Frauen in der Nachbeobachtungsgruppe, d. h. 83 % der Ausgangsgruppe. Wurden in der Placebogruppe 293 Mammakarzinome gefunden, so wurden in der Hormongruppe 385 Fälle registriert. Bei Histologie und Grading bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied. In der Hormongruppe waren jedoch häufiger die Lymphknoten befallen – in 81 Fällen (23,7%) statt in 43 Fällen (16,2%).

Die Sterblichkeit an Mamakarzinomen war höher: 25 (0,03%) Todesfälle pro Jahr gegenüber 12. Die Gesamtsterblichkeit war auch gestiegen: so starben 51 (0,05%) Fälle pro Jahr aus anderen Gründen, nachdem eine Mammakarzinomdiagnose gestellt worden war, im Vergleich zu 31 (0,03%) in der Placebogruppe. <sup>(12)</sup>

### **Million Women Study**

Bei der Million Women Study (MWS) handelt es sich um die bisher größte nicht randomisierte Beobachtungsstudie über den Zusammenhang zwischen Hormonbehandlung und Brustkrebs. <sup>(120)</sup> Zwischen 1996 und 2001 wurde in England im Rahmen des landesweiten Brustkrebs-Screening-Programmes ein Fragebogen zu bestimmten Risikofaktoren und zur HT verschickt.

In die Auswertung wurden 828.923 Frauen im Alter von 50-64 Jahren (Mittel 55,9 Jahre) einbezogen. Von diesen Frauen hatten 50% noch nie Hormone eingenommen und 33% nahmen zum Zeitpunkt der Befragung im Durchschnitt 5,8 Jahre Hormone ein. <sup>(120)</sup>

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,6 Jahren nach Ausfüllen des Fragebogens wurden 9364 invasive Mammakarzinome entdeckt. <sup>(120)</sup>

Das relative Risiko betrug bei aktuellen Anwenderinnen 1,66 (95% KI 1,58 - 1,75). Das RR für Östrogene lag bei 1,30 (95 % KI 1,21-1,40), für die Kombination mit Gestagenen bei 2,0 (95 % KI 1,88-2,12). Das heißt also in absoluten Zahlen, dass für 1000 Frauen mit 5-jähriger Östrogentherapie 1,5 (0-3) und bei Kombination mit Gestagenen 6 (5-7) zusätzliche Mammakarzinome zu erwarten sind.

Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu versterben war 1,22 (95 % KI 1,0-1,48; p=0,05), war also grenzwertig signifikant. <sup>(120)</sup>

Die erst kürzlich neu veröffentlichten Ergebnisse der MWS-Studie zeigten im Auswertungszeitraum von 7,2 Jahren 15.759 Mammakarzinomfälle. Davon hatten 7107 Frauen eine HT durchgeführt. 6127 Frauen hatten nie Hormone eingenommen.

Das Mammakarzinomrisiko war größer bei den Frauen, die während der Perimenopause oder < 5 Jahren nach Menopausebeginn mit der HT begonnen hatten.

Das altersbedingte Mammakarzinomrisiko stieg bei Frauen ohne HT jährlich um 0,3%. Bei Frauen, die mit einer HT innerhalb von 5 Jahren nach der Menopause begonnen hatten, stieg das Risiko um 0,61%.<sup>(12)</sup>

### **Nurses Health Study**

Dass der Gestagenzusatz zur Östrogentherapie und die Dauer der HT eine entscheidende Rolle bei der Mammakarzinomerkrankung spielen wurde auch bereits 1992 in den Auswertungen der Nurses`Health Study gesehen. Das relative Mammakarzinomrisiko betrug hier bei der alleinigen ET 1,32 (1,14-1,54) und bei der EPT 1,41 (1,15-1,74). Wurde eine fünf- bis neunjährige EPT durchgeführt wurde das relative Risiko mit 1,46 (1,22-1,74) angegeben.

### **Deutsche Studie**

Interessant sind auch die Nachuntersuchungsergebnisse an einem deutschen Kollektiv von 1072 Mammakarzinompatientinnen nach 45 Monaten Beobachtungszeit. Verglichen wurde die mammakarzinomassoziierte Mortalität. Die Mortalitätsrate lag bei Frauen, die vor der Erkrankung eine HT eingenommen hatten, bei 7,3. Die Mortalitätsrate stieg bei denjenigen Frauen auf 21,1 an, die nie eine HT erhalten hatte. Ebenso war die Inzidenz primärer Metastasen zum Zeitpunkt der Operation signifikant unterschiedlich. Sie betrug in der Patientengruppe, die nie eine ET erhalten hatte, 7%. In der Gruppe nach einer HT-Anwendung lag die Rate bei 1,9% ( $p < 0,001$ ). 90% der Hormonanwenderinnen erreichten ein krankheitsfreies Intervall von 5 Jahren, ohne HRT waren es nur 80%.<sup>(161)</sup>

### **Dänische Studie**

Eine erst kürzlich veröffentlichte dänische Studie aus Dänemark untersuchte bei 1006 gesunden Frauen im Alter von 45 – 58 Jahren im randomisierten Vergleich die Langzeitwirkungen einer HT. Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden entweder ein Dreiphasen-Kombinationspräparat (Trisiquenz®) oder bei hysterektomierten Frauen 2

mg 17-beta-Östradiol gegeben (n=502). Die vergleichbare Kontrollgruppe umfasste 504 Frauen.

Primäre Endpunkte der Studie waren Tod oder Krankenhauseinweisung wegen Myokardinfarkt. Die geringeren Risiken für die HT werden mit der Dauer im Vergleich zur Kontrollgruppe immer deutlicher.

Interessant war, dass die Anzahl der Mammakarzinome keine signifikanten Unterschiede zeigten. <sup>(157)</sup>

### **Ergebnisse von verschiedenen anderen Studien**

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prognose der HT-assoziierten Mammakarzinome günstiger ist als bei Karzinomen ohne HT. Ggf. ist dies auf eine frühzeitigere Diagnose, ein günstiges Grading dieser Tumore oder auf eine bessere interdisziplinäre Überwachung der Mammakarzinom-Patientin zurückzuführen. <sup>(61)</sup>

Auch wurde in verschiedenen Studien festgestellt, dass das Risiko, unter einer HT an einem Mammakarzinom zu erkranken (HR 1,24) ähnlich hoch ist wie bei postmenopausaler Fettsucht (RR 1,2), Bewegungsmangel (RR 1,2) oder gutartigen Brusterkrankungen (RR 1,5-1,8).

Die Zunahme des Mammakarzinomrisikos unter HT wird nur bei normalgewichtigen Frauen (BMI <25) und erst nach einer längeren Anwendung beobachtet.

Bei übergewichtigen Frauen (BMI >30) ist das Risiko gegenüber normalgewichtigen Frauen generell um das 2,5-fache erhöht. <sup>(102), (121)</sup> Das Risiko wird bei bereits bestehendem Übergewicht unter HT nicht erhöht. Offensichtlich kommt es sogar zu einer Risikoreduktion. <sup>(99), (156)</sup>

Steigt das Körpergewicht zwischen dem 18. Lebensjahr und dem Eintritt in die Menopause so wird dies als belastbarer Indikator für ein höheres Brustkrebsrisiko gesehen. <sup>(1)</sup>

## **4. Die Brustdichte**

Die Anlage des Brustdrüsenkörpers ist geschlechtsunabhängig und erfolgt in der frühen Embryonalperiode. Die geschlechtstypische Differenzierung erfolgt durch die zunehmende Einwirkung von Steroidhormonen mit Beginn der Pubertät und ist erst nach einer Schwangerschaft abgeschlossen.

#### 4.1. Anatomie der weiblichen Brust

Die weibliche Brust zählt anatomisch zu den sekundären Geschlechtsmerkmalen der Frau. Sie ist die größte Drüse des menschlichen Körpers.

Die Brustdrüse der erwachsenen Frau besteht aus Kutis, subkutanem Fettgewebe und dem Brustgewebe (Parenchym und Stroma).

Die Kutis enthält Haarfollikel, Talg- und exogene Schweißdrüsen. Die Mamille besitzt Talg- und exokrine Schweißdrüsen sowie eine Vielzahl von Nervenendigungen. In der Peripherie der Areola münden kleine Erhebungen, die sog. Morgani-Knötchen.

Das Parenchym gliedert sich in 15 - 20 kegelförmige Drüsenlappen (Lobi glandulae mammae). Diese bestehen aus 20 – 40 Drüsenläppchen (Lobuli glandulae mammae). Jeder dieser Lobuli besteht aus 10 – 100 Sekretionseinheiten (terminaler Milchgang) und dem Drüsenendstück (Azinus).

Die jeweiligen Milchgänge erweitern sich retromamillär zu Milchsäckchen (Ductus lactiferi colligentes). Diese münden in Form von 5 – 10 Hauptmilchgängen auf der Brustwarze (Papilla mammae).

Das Stroma besteht aus einer individuell schwankenden Menge von Binde- und Stützgewebe, Fettgewebe und Blutgefäße, Lymph- und Nervengewebe.

Innerhalb der Drüsenläppchen und entlang der peripheren Milchgänge befindet sich Mantelbindegewebe. Umgeben werden die Drüsenläppchen und die zentralen Milchgänge von interlobulärem Stützgewebe. Die Cooperschen Ligamente sind fibröse Bänder und setzen an den Fascien des M. pectoralis major sowie am M. serratus anterior an und stützen damit die Brust. <sup>(60)</sup>

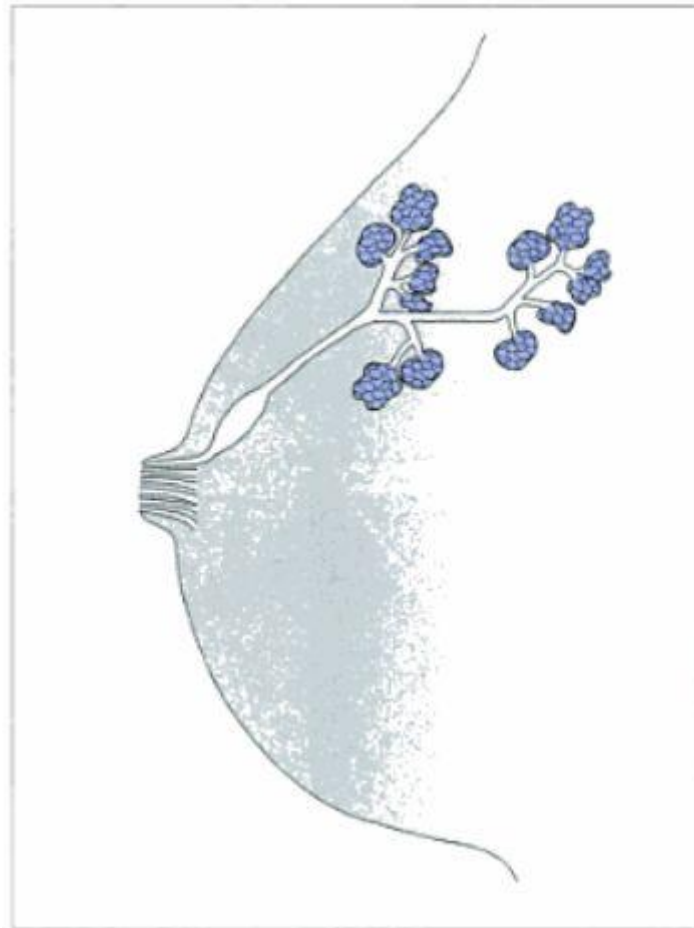


Abbildung 10: Darstellung der Anatomie der weiblichen Mamma <sup>(60)</sup>

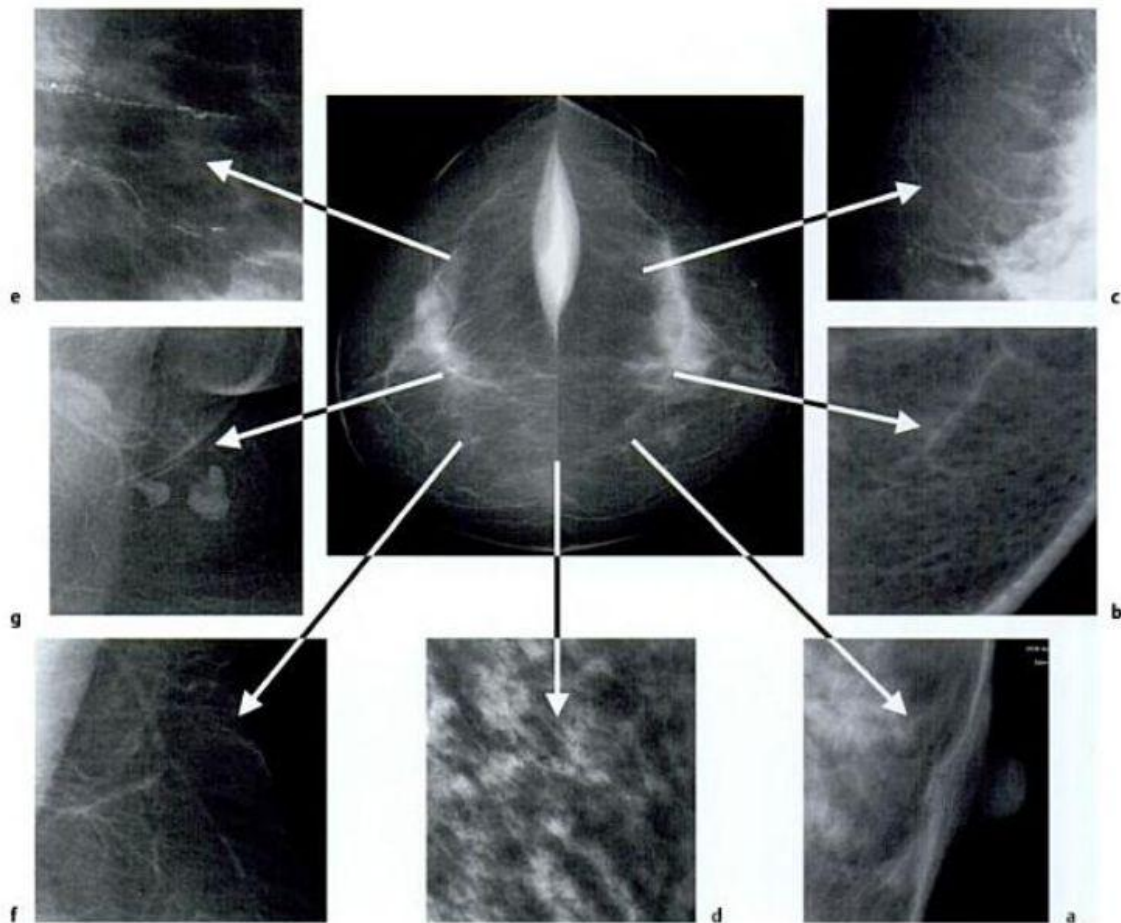


Abbildung 11: Röntgenmorphologisches Erscheinungsbild anatomischer Strukturen der weiblichen Brust <sup>(60)</sup>

#### 4.2. Physiologie der weiblichen Brust

Die weibliche Brust unterliegt wechselnden hormonellen Einflüssen durch den ovariellen Zyklus, Schwangerschaft und Laktation.

In der nicht laktierenden Mamma sind die tubuloalveolären Endstücke schwach ausgebildet. Zusammen mit den Endzweigen des Ductus lactiferus liegen sie in einer großen Masse kollagener Fasern.

Die Brustdrüse vergrößert sich während der Thelarche durch die zunehmende Produktion von Steroidhormonen. Es kommt zu einer Teilung der Milchgänge, die sich im umliegenden Bindegewebe ausbreiten.

Ein geringes Wachstum der Milchgänge erfolgt im Laufe des ovariellen Zyklus. Durch prämenstruell vermehrte Flüssigkeitseinlagerung kommt es zu einer Vergrößerung und Verdichtung der Parenchymstrukturen, die bis zum 7. postmenstruellen Tag abnimmt.

Zu einer funktionsfähigen Drüse reift die Brust jedoch erst in der Gravidität heran. Östrogene führen zu einer Proliferation der Ausführungsgänge und des Mantelgewebes.

Die Brustdrüsenendstücke werden durch Progesteron stimuliert. Die apokrine Sekretion regelt das Prolaktin.

#### 4.3. Definition der Brustdichte

Die Dichte der Brust ist durch das Verhältnis unterschiedlicher Gewebsanteile von Stroma, Fett und Epithel sehr variabel. Dadurch ist das Erscheinungsbild der Mamma bei der Tastuntersuchung, aber auch in der bildgebenden Diagnostik sehr unterschiedlich.

#### 4.4. Einflüsse auf die Brustdichte

##### 4.4.1. Endogene Einflüsse

##### 4.4.1.1. Einfluss durch den Menstruationszyklus

Die Brustdrüse unterliegt in der reproduktiven Phase zyklusabhängigen hormonellen Einflüssen. Verantwortlich dafür sind endokrine, parakrine und autokrine Faktoren, Steroid- und Proteohormone sowie autokrine und parakrin wirksame Wachstumsfaktoren. <sup>(178)</sup>

In der ersten Zyklushälfte tritt bis zur Ovulation ein geringes Wachstum der Milchgänge auf. Somit liegt hier eine höhere Transparenz des Parenchyms vor. In dieser Phase ist die Brust weniger druckempfindlich, so dass diagnostische Maßnahmen (z.B. Mammographie) zu diesem Zeitpunkt empfohlen werden.

In der prämenstruellen Phase lagert sich vermehrt Flüssigkeit in das Gewebe ein, sodass es zu einer Vergrößerung und Verdichtung der Parenchymstrukturen kommt. Dies bildet sich in der Regel bis zum 7. Zyklustag wieder zurück. Durch die erhöhte Brustdichte nimmt die Sensitivität der Mammographie ab. <sup>(17)</sup>

##### 4.4.1.2. Einfluss durch Gravidität und Laktation

Während der Schwangerschaft und der Laktation werden die Vorgänge an der Brustdrüse hormonell gesteuert. Die Östrogene führen zu einer Proliferation der Ausführungsgänge und des Mantelgewebes. Das Progesteron stimuliert die Entwicklung der Drüsenendstücke. Das Prolaktin regelt die apokrine Sekretion.

Durch diese ausgeprägte Gewebeproliferation und durch die Produktion von Muttermilch kommt es zu einer starken Verdichtung der Parenchymstrukturen.

Die Beurteilbarkeit des Mammogrammes wird damit deutlich reduziert. <sup>(60)</sup>

#### 4.4.1.3. Einfluss durch das Lebensalter

Frauen unter 20 Lebensjahren weisen einen hohen Anteil an Bindegewebe auf, sie besitzen wenig Drüsenparenchym, welches nicht ausdifferenziert ist. Der Fettanteil der juvenilen Brust ist sehr gering. Das Parenchym ist dadurch homogen und strahlendicht. Einzelne Strukturen lassen sich in der Mammographie schlecht abgrenzen. Die diagnostische Wertigkeit der Mammographie liegt hier vorrangig bei der Erkennung von Mikrokalk. <sup>(60)</sup>

Bei der geschlechtsreifen Frau wird das mammographische Bild durch den unterschiedlichen prozentualen Anteil an Bindegewebe, Drüsenparenchym und Fettgewebe bestimmt.

Im 3. Lebensjahrzehnt überwiegt das Bindegewebe und das Drüsenparenchym macht den größten Anteil der Mamma aus. Ab dem 35.-40. Lebensjahr kommt es zu einer Rückbildung des Drüsengewebes. Die Rückbildung findet zunächst schnell, später langsamer und kontinuierlicher statt. Meist findet die Rückbildung seitengleich und in Richtung der Retroareolärregion statt, jedoch ist die Variationsbreite der Involution sehr individuell. <sup>(60)</sup>

In den späteren Lebensphasen der Frau überwiegt das Fettgewebe, welches postmenopausal den Hauptanteil der Brustdrüse ausmacht. Die Sensitivität der Mammographie liegt hier fast bei 100%.



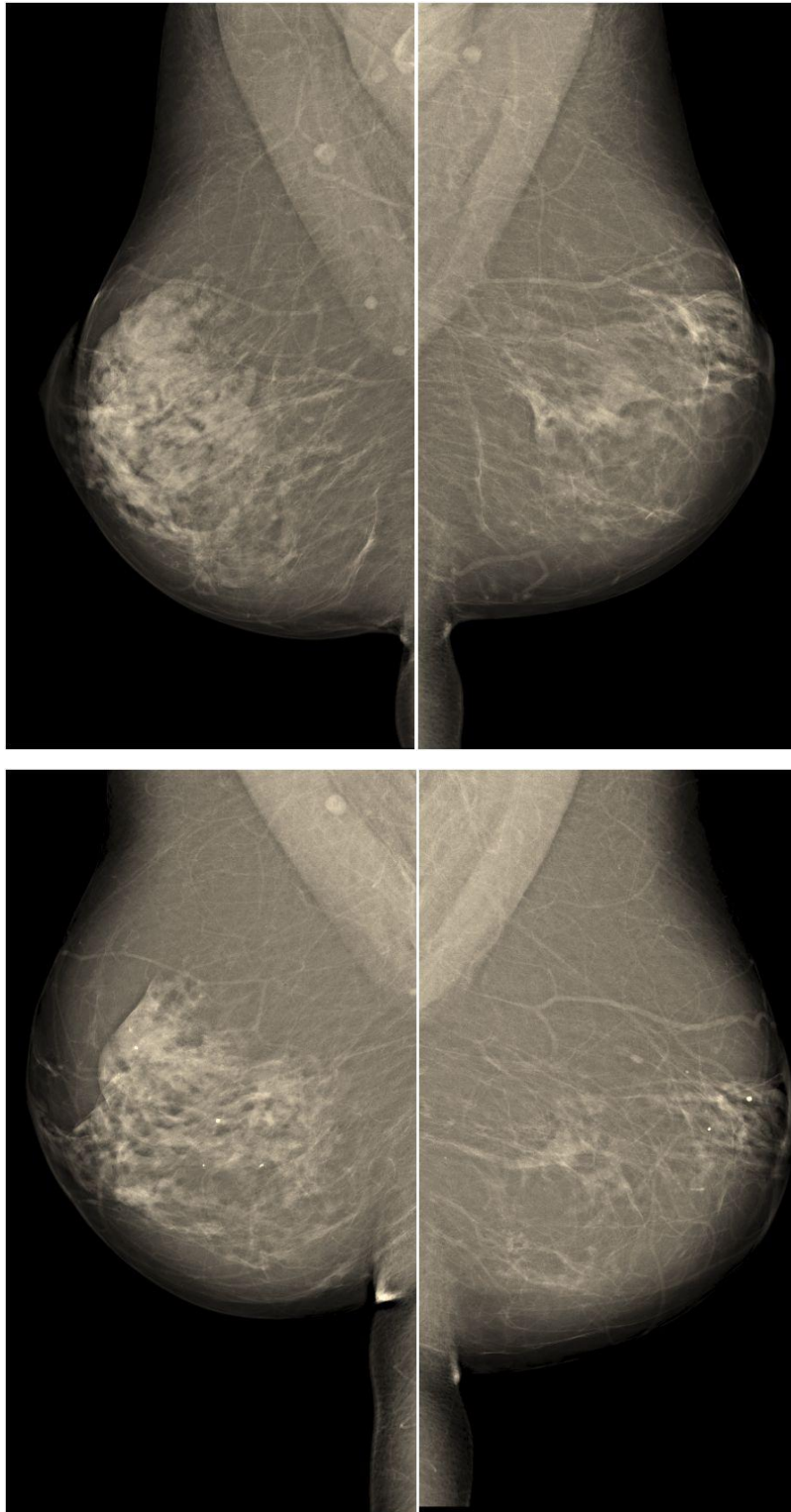


Abbildung 12: Dichteveränderung prä- (oben) und postmenopausal (unten) <sup>(140)</sup>

Trotz dieser altersphysiologischen Veränderungen zeigt sich eine große Variabilität der Parenchymstruktur in den einzelnen Altersgruppen.

#### 4.4.1.4. Einfluss durch Gewicht (Body Mass Index)

Im Rahmen einer Gewichtsabnahme kommt es zu einer Zunahme der Gewebedichte durch den Abbau des intramammären Fettgewebes. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung der Gewebekomponenten zugunsten des Drüsenparenchyms und damit zu einer Steigerung der Parenchymdichte im Mammogramm.

Bei einer Gewichtszunahme kommt es zu einer verstärkten Fetteinlagerung auch in der Brust. Die Gewebedichte kann dadurch abnehmen. <sup>(60)</sup>

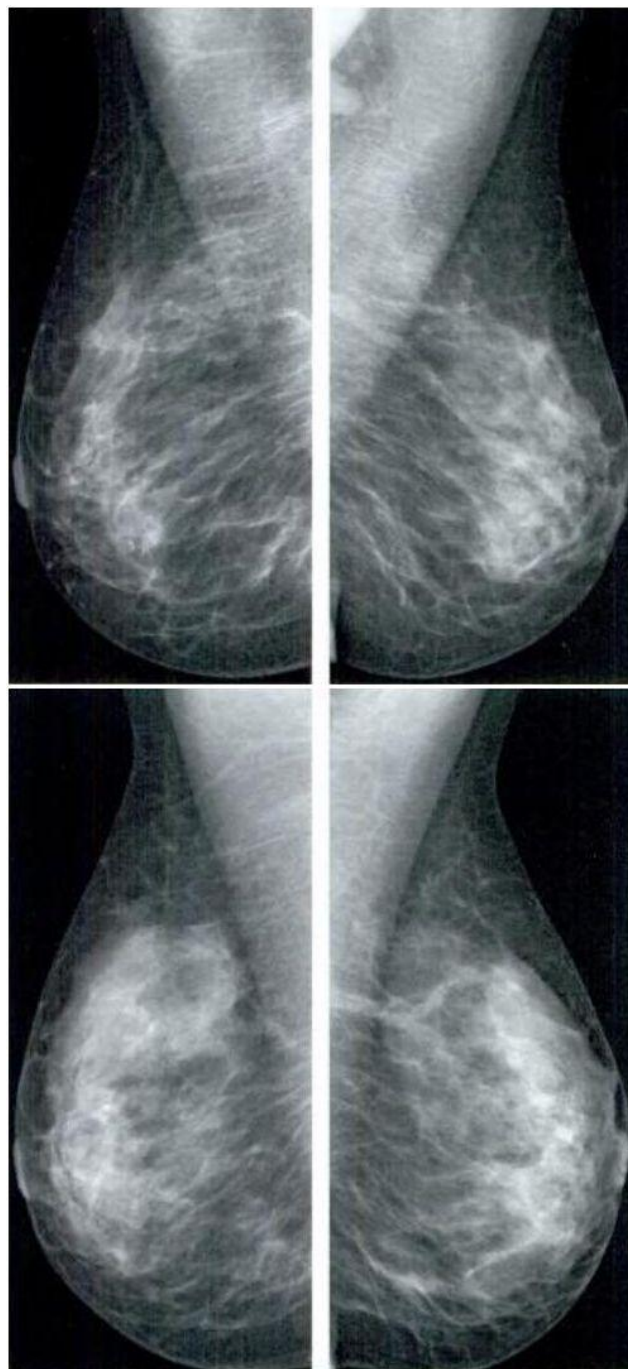


Abbildung 13: Dichteveränderung vor (oben) und nach (unten) Gewichtsverlust <sup>(60)</sup>

#### 4.4.2. Exogene Einflüsse

##### 4.4.2.1. Einfluss von Östrogenen und Gestagenen auf die Brustdichte

Die einschlägige wissenschaftliche Meinung geht im Moment davon aus, dass eine HT einen Einfluss auf die Brustdichte hat. Die Zunahme der mammographischen Dichte unter einer HT ist durch Studien belegt.

Die Beeinflussung der Brustdichte findet auf pathophysiologischer Ebene statt. Die Änderungen finden im Bindegewebe, Drüsenparenchym und Fettgewebe statt. <sup>(20)</sup>

Östrogene führen im Zusammenspiel mit Progesteron und anderen Gestagenen zu einer Proliferation der Alveolen und der Milchgänge, sie führen zu einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung und damit Vergrößerung der Mammae. Durch die Produktion von Kollagen wird der Kollagen-Fett-Koeffizient auf ein höheres Level angehoben <sup>(74)</sup>

Die Beeinflussung der Parenchymdichte ist abhängig von der Art der Hormonsubstitution:

- Reine Östrogenpräparate führen zu einer Proliferation der Milchgänge, zur Ausbildung und/oder Vergrößerung von Zysten sowie zu Fibrosierungen. <sup>(32)</sup>

Die Dichteveränderung ist abhängig von der Applikationsart der Östrogene. So führen transdermal applizierte Östrogene zu einer geringeren Dichtezunahme (2%) als niedrig dosierte oral verabreichte Östrogene (6%). <sup>(32)</sup>

- Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate führen zu einer deutlicheren Dichtezunahme des Mammaparenchyms als reine Östrogene. <sup>(32)</sup>

Durch den Gestagenanteil kommt es zur lobuloalveolaren Differenzierung und zur Proliferation des duktales und periduktales Gewebes. Studien zeigen unterschiedliche Auswirkungen von zyklischen und kontinuierlich-kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten auf, wobei durch die kontinuierliche Anwendung die Brustdichte weniger erhöht wird. <sup>(153)</sup>

Eine Dichtezunahme ist offensichtlich auch abhängig von der Auswahl des Gestagens. Eine stärkere Dichtezunahme ist unter Norethisteron (NETA) nachweisbar. Hingegen zeigt die Brustdichte eine geringere Zunahme beim Einsatz von Medroxyprogesteronacetat (MPA). <sup>(32)</sup>

Bei Frauen unter 55 Jahren zeigt eine Hormontherapie durch die noch vorhandene endogene Steroidhormonproduktion keine wesentliche Veränderung der Brustdichte.  
(167)

In der Postmenopause belegen Studien, dass die HT bei mindestens einem Drittel der Frauen in Abhängigkeit der Dosis und der Art des Hormons zu einer unterschiedlichen Zunahme der Brustdichte führen. (22), (100), (109)

Die Brustdichtezunahme ist bereits innerhalb des ersten Jahres unter Hormontherapie nachweisbar. Die Dichtezunahme hält während der gesamten Anwendungsdauer an. Bereits 2–3 Wochen nach dem Absetzen der Hormontherapie normalisiert sich die Brustdichte. (22), (100)

Die Mammographie ist eine der wichtigsten Werkzeuge zur Früherkennung von Brustkrebs. Durch eine hohe Brustdichte nimmt die Sensitivität der Mammographie ab.  
(17)

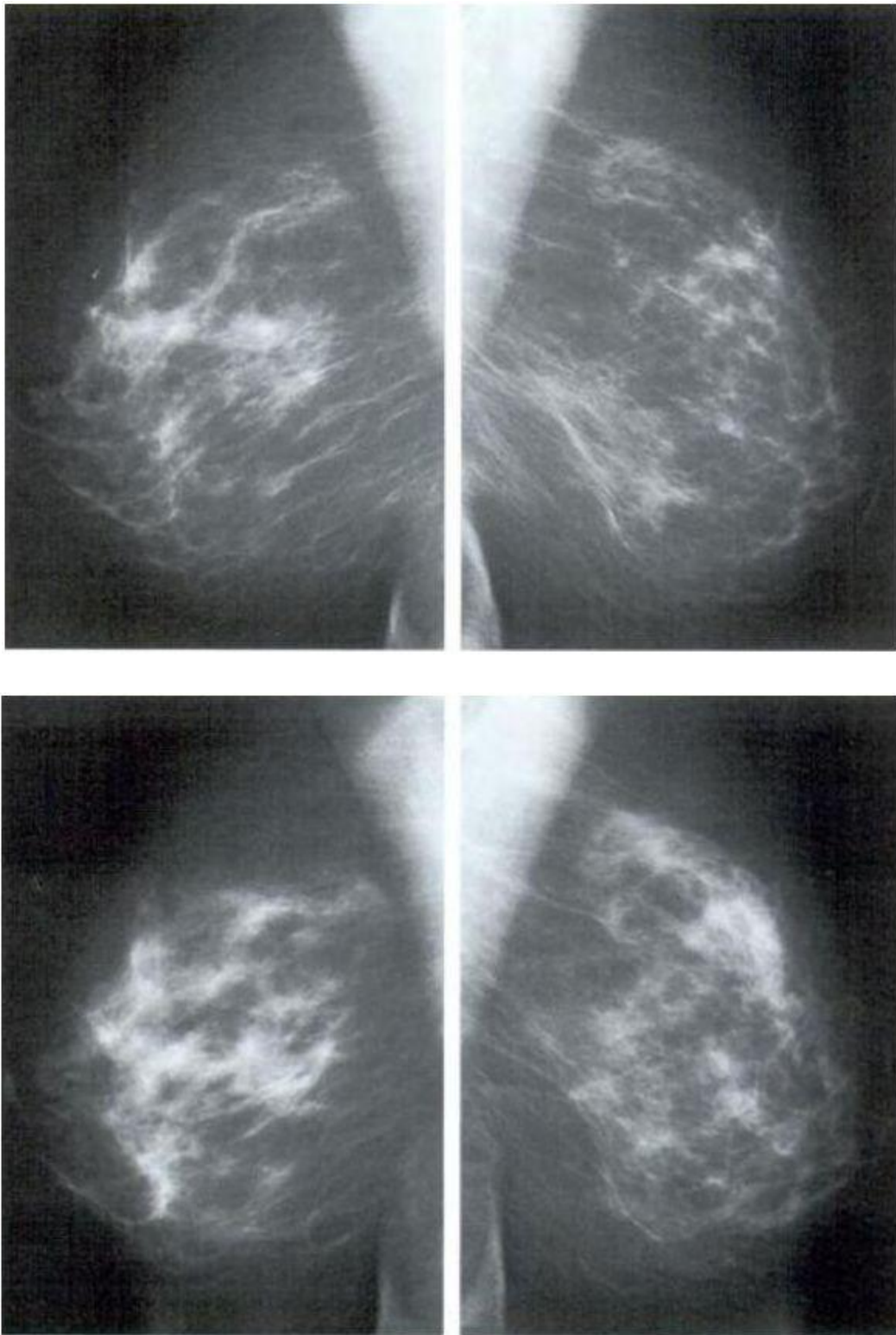


Abbildung 14: Dichtezunahme vor (oben) und nach (unten) Hormoneinnahme <sup>(60)</sup>

#### 4.4.2.2. Einfluss von Tibolon auf die Brustdichte

Tibolon als Vertreter der Substanzklasse STEAR wird nach der Metabolisierung in 3 aktive Metaboliten umgewandelt, die östrogene, gestagene und androgene Eigenschaften aufweisen.

In klinischen Studien wird beschrieben, dass unter der Therapie mit Tibolon keine Proliferation des Mammagewebes stattfindet, gleichzeitig wird jedoch die Apoptose stimuliert.

In experimentellen Studien wurde berichtet, dass Tibolon die Sulfatase und 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (HSD Typ I) hemmt. Es kommt zur Stimulation der Sulfotransferase. Beide Mechanismen führen zu einer Reduktion der Östradiolproduktion. Dadurch werden die Östrogenrezeptoren kaum stimuliert. <sup>(92)</sup>

Es gibt Studien, die über eine unterschiedliche Zunahme der mammographischen Dichte zwischen 6 bis 10% berichten. <sup>(33), (35), (110)</sup>

Die Schlussfolgerung ist, dass Tibolon zu keiner wesentlichen Beeinflussung der Brustdichte führt. <sup>(180)</sup>

Dies hätte zur Folge, dass im Gegensatz zu einer klassischen HT die Diagnostik der Mammographie nicht erschwert wird und ein intermittierendes Absetzen der Therapie, was zum erneuten Auftreten der klimakterischen Beschwerden und zu einer erhöhten Thrombosegefährdung bei prädisponierten Frauen führen kann, vermieden wird.

#### 4.4.2.3. Einfluss anderer exogener Faktoren auf die Brustdichte

Die Brustdichte der kontralateralen Brust reduzierte sich bei erkrankten Frauen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Dieser Effekt konnte bereits nach einem oder zwei Zyklen der Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid nachgewiesen werden. <sup>(31)</sup>

Eine mindestens fünfjährige Tamoxifentherapie führte bei erkrankten Frauen, deren Brustdichte ursprünglich mehr als 10% betrug, zu einer im Durchschnitt 8%igen Reduktion der Brustdichte zusätzlich zur altersbedingten Abnahme. Bei jüngeren Frauen mit geringem Body Mass Index, die meist eine höhere Brustdichte aufweisen, war das am stärksten ausgeprägt. <sup>(31)</sup>

In Fall-Kontroll- und Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass bei prämenopausalen Frauen mit einer höheren Vitamin D- und Calciumaufnahme durch die Nahrung und Supplemente eine niedrigere Dichte des Brustdrüsengewebes nachzuweisen war. (Berube et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005)

#### 4.5. Brustdichte und Mammakarzinom

Eine hohe Brustdichte wurde lange Zeit als wesentlicher Risikofaktor für Maskierung und damit erschwerte Identifizierung maligner Herde angesehen. <sup>(17)</sup>

In den letzten Jahren ist die Zahl der Veröffentlichungen gestiegen, in denen die Brustdichte als neuer Prädiktor für das Mammakarzinomrisiko in den Vordergrund getreten ist und einen spezialisierten und starken Risikofaktor darstellt. <sup>(21)</sup>

Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Brustdichte mit einem deutlich erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht. <sup>(27), (81), (179)</sup>

Frauen mit einem Anteil dichter Brustareale von 75% und mehr zeigen ein 4- bis 6-fach erhöhtes Risiko gegenüber Frauen mit wenig oder keinem dichten Gewebe. <sup>(21)</sup>

In Studien wurde gezeigt, dass bei Frauen bis zu 56 Jahren eine mammographische Brustdichte von mehr als 50% im Zusammenhang mit 26% aller Mammakarzinome und 50% der Fälle, die unter einem Zeitraum von 12 Monaten nach einer unauffälligen Mammographie entdeckt wurden waren, stand. Eine hohe Brustdichte war oft mit größeren Tumoren, positiven Lymphknotenstatus sowie der Brustkrebs-Subtypen luminal A und dreifach negativ verbunden. <sup>(21)</sup>

Die mammographische Dichte scheint ein Prädiktor für ein Mammakarzinomrezidiv zu sein. So wurde in einer Studie für Frauen mit einer intermediären Brustdichte ein 3,6-faches und für Frauen mit einer hohen Brustdichte ein 5,7-fach erhöhtes lokales Rezidivrisiko in der ipsilateralen Brust gegenüber Patientinnen mit niedriger Brustdichte festgestellt. <sup>(34)</sup>

Ein signifikant erhöhtes lokoregionäres Rezidivrisiko wurde auch nach neueren Daten bei Frauen mit hoher Brustdichte nach brusterhaltender Operation und Strahlentherapie festgestellt. <sup>(137)</sup>

Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 wurde berichtet, dass bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko, bei denen sich die Brustdichte um 10% reduzierte, eine Senkung des Brustkrebsrisikos um 50% nachzuweisen war. Kam es nicht zu einer Abnahme der Brustdichte war das Brustkrebsrisiko gleich wie unter Placebo. <sup>(41)</sup>

In den meisten Studien wird eine hohe Brustdichte als unabhängiger Risikofaktor dargestellt. Oft ist sie jedoch auch mit mehreren anderen Risikofaktoren wie Hormontherapie, Body Mass Index, dem Alter, der Zahl der Schwangerschaften und dem Menopausenstatus assoziiert.

Genetische Faktoren können mit einer hohen Brustdichte und dem Mammakarzinomrisiko korrelieren. Das zeigten Untersuchungen mit Zwillingen. Es ergab sich hier nach Korrektur für Alter und weiterer Kovariablen eine genetische Abhängigkeit der Variabilität von mehr als 60 %.<sup>(169)</sup>

#### 4.6. Brustdichte – Hormontherapie – Mammakarzinom

Eine durch eine HT indizierte hohe Brustdichte korreliert oft mit der Zunahme der Mammakarzinomhäufigkeit.<sup>(153)</sup>

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Dichte des Mammaparenchyms durch eine HT zu einer erhöhten Odds Ratio (1,3-1,8) sowohl für invasive als auch für präinvasive Mammakarzinome führt.<sup>(153)</sup>

Die bisher vorliegenden Daten reichen noch nicht aus, um Unterschiede in der Inzidenz von Brustkrebs je nach Typ und Applikationsart der eingesetzten Östrogene, natürlichem Progesteron und synthetischen Gestagenen oder Androgenen zu beurteilen.<sup>(159)</sup>

Viele Studien zeigen, dass die Brustdichte durch Tibolon reduziert wird.<sup>(180)</sup>

Studien zeigen jedoch unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos für *Neuerkrankungen*.

Nach einer Beobachtungsstudie und zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Studien verändert Tibolon das Mammakarzinomrisiko bei gesunden Frauen nicht.<sup>(132)</sup>

Weitere Studien berichten ebenfalls über keine signifikanten Risikoveränderungen für ein Mammakarzinom.<sup>(55), (98)</sup>

Bei älteren Frauen kann 1,25 mg Tibolon das lobuläre Mammakarzinomrisiko reduzieren.<sup>(40)</sup>

Die fragebogengestützten Beobachtungsstudien, die Million Women Study (MWS) und die Danish Nurse Cohort Study, zeigen jedoch ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.<sup>(55), (126)</sup>



Auch hinsichtlich des *Rezidivrisikos bei Zustand nach Mammakarzinom* und Tibolonbehandlung ist die Datenlage nicht einheitlich.

In vielen Studien mit Einsatz von Tibolon zur Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt. Jedoch waren die Studien mit kleinen Fallzahlen und kurzen Behandlungszeiträumen durchgeführt worden. <sup>(98)</sup>

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie – LIBERATE- (Livial intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints) sollte die Sicherheit und Wirksamkeit von Tibolon gegenüber Placebo zur Behandlung von menopausalen Symptomen wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen bei Frauen mit Mammakarzinom untersucht werden.

Primärer Endpunkt war, die Rate an Brustkrebsrezidiven zu prüfen; sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, vasomotorische Symptome, Knochendichte und Lebensqualität zu untersuchen. <sup>(8)</sup>

Die LIBERATE-Studie untersuchte die Sicherheit der Anwendung von Tibolon bei Frauen mit operativ behandeltem Mammakarzinom ohne Fernmetastasen und mit klimakterischen Beschwerden im Stadium T1-3 N0-2 M0. 58% waren nodalpositiv, 30% hatten T1-Tumore, 60,6% T2-Tumore, 9,6% T3-Tumore.

70,8% der Frauen waren östrogenrezeptorpositiv und 20,1% östrogenrezeptornegativ.

Die mediane Therapiedauer während der adjuvanten Therapie betrug 2,1 Jahre.

Die Teilnehmerinnen mit einem medianen Alter von 52,7 Jahren wurden randomisiert auf 2 Gruppen verteilt und erhielten täglich entweder 2,5 mg Tibolon (n=1556) oder Placebo (n=1542). 67% der Frauen nahmen gleichzeitig das Antiöstrogen Tamoxifen und 6,5% einen Aromatasehemmer ein.

Wegen verstärkten Auftretens von Rezidiven wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Das Rezidivrisiko für ein Mammakarzinom stieg unter Tibolon um 40% im Vergleich zur Placebo-Gruppe und war signifikant, das relative Risiko für Metastasen um 38%. <sup>(177)</sup>

Das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs war in der Gruppe der Frauen mit negativem Östrogen-Rezeptor-Status im Vergleich zu Placebo um 15 % und mit positivem Östrogen-Rezeptor-Status um 56 % erhöht. Das scheint darauf hinzuweisen, dass Tibolon östrogenartig wirkt, obwohl nach einigen präklinischen und klinischen

Studien die Meinung vertreten wurde, dass Tibolon am Mammaparenchym keine ausgeprägten östrogenartigen Effekte auslöst.

Das Rezidiv-Risiko bei Frauen unter Aromatasehemmer-Therapie war höher gegenüber der Frauengruppe, die Tamoxifen erhielten. Das wird damit erklärt, dass Tibolon östrogenartig auf okkulte Mammakarzinometastasen wirkt. Dieser östrogenartige Effekt kommt offensichtlich bei Frauen unter Aromatasehemmer-Therapie stärker zum Tragen als unter Tamoxifen. Begründet werden kann das dadurch, dass die Wirkung von Tibolon-Metaboliten auf Östrogen-Rezeptoren durch den Östrogen-Rezeptor-Antagonisten Tamoxifen aufgehoben wird. Aromatasehemmer hingegen interferieren nicht mit einer solchen Wirkung von Tibolon-Metaboliten. <sup>(91)</sup>

Besonders bei Frauen mit normaler Knochendichte erhöhte sich unter Tibolon im Vergleich zu Frauen mit niedriger Knochendichte das Rezidivrisiko. <sup>(114)</sup>

#### 4.7. Verschiedene Verfahren zur Messung der Brustdichte

Tastuntersuchung, Mammographie, Mammultraschall und Magnet-Resonanztomographie (MRT) sind Verfahren, mit denen eine Aussage über die Brustdichte getroffen werden kann.

##### 4.7.1. Tastuntersuchung

Die regelmäßige und sachgerechte Selbstuntersuchung der Brust ist eine präventive Maßnahme zur Entdeckung von Mammakarzinomen. <sup>(2)</sup>

Ab dem 30. Lebensjahr ist die physikalische Untersuchung der Brust in Deutschland Bestand der „Krebsfrüherkennungs-Richtlinie“ (Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenhäuser über die Früherkennung von Krebserkrankungen). <sup>(2)</sup>

Die physikalische Untersuchung erfolgt nach Qualitätsrichtlinien durch eine kundige Person, in der Regel ein geschulter Arzt oder eine Ärztin. Sie umfasst die gesamte Brustdrüse zwischen Klavikula, medialem Sternalrand und mittlerer Axillarlinie. Die Lymphabflussgebiete der Axilla, der Infra- und Supraklavikular-Region müssen sorgfältig abgetastet werden.

Eine korrekte Dokumentation der getasteten Befunde muss erfolgen (Einteilung der Mamma in 4 Quadranten, Beschreibung der Mamillenregion und der Lymphabflussgebiete). Bei Feststellung eines Knotens muss dessen Größe und Konsistenz, das umgebende Gewebe, die Tiefenausdehnung, die Fixierung zur Haut und zur Unterlage dokumentiert werden. <sup>(2)</sup>

In der Befunddokumentation hat sich auch bei der physikalischen Untersuchung der Mammae die Beschreibung der Mammadichte nach ACR eingebürgert (ACR Typ I-III). Der Dichtegrad ACR Typ I zeigt eine gut zu untersuchende Brust an, wohingegen der ACR TYP III ein sehr dichtes Mammaparenchym charakterisiert.

Studien zeigen, dass durch die physikalische Untersuchung alleine etwa 30% der Mammakarzinome entdeckt werden. <sup>(50), (83), (128)</sup>

Die Spezifität der physikalischen Untersuchung liegt bei über 90%. Die Sensitivität schwankt zwischen 65 und 86%. <sup>(50), (83), (128)</sup>

Bei sehr dichten Mammae ist die Diagnosesicherheit sehr eingeschränkt. Hier sind zusätzliche apparative Untersuchungen wie die Mammasonographie angezeigt. Die Einschätzung der Mammadichte durch eine physikalische Untersuchung ist eine subjektive Einschätzung und schlecht reproduzierbar.

#### 4.7.2. Mammographische Dichtemessung

Die Mammographie ist das Mittel der Wahl bei der Brustkrebsfrüherkennung.

Das Erscheinungsbild der Brust auf Mammographien variiert durch die unterschiedlichen Gewebsanteile von Epithel, Fett und Stroma und ist auf Mammographien sehr unterschiedlich, was sich aus der prozentualen Gewichtung der dunklen gegenüber den helleren Bereichen ergibt.

Die mammographische Dichte beruht auf der größeren Absorption der Röntgenstrahlen durch Epithel- und Stromagewebe gegenüber dem Fettgewebe.

Bei der konventionellen und digitalen Mammographie erfolgt die Angabe der mammographischen Dichte nach ACR durch den Arzt noch visuell. Diese Schätzung der radiographischen Brustdichte ist eine subjektive Einteilung und leidet an einer

befunderabhängigen Variabilität. Sie ist aufwendig, mäßig reproduzierbar und kaum vergleichbar.

Bis heute gibt es keine klinisch anwendbare, standardisierte, quantitative und automatische Messung der Brustdichte.

Bisher in Studien geprüft wurde eine quantitative Methode zur Messung der Brustdichte durch die Ermittlung des Verhältnisses von dichter Fläche zur Gesamtfläche. Durch computergestützte Verfahren werden dichte und nicht-dichte Areale auf digitalisierte Mammographien übertragen.

Diese vollautomatische Brustdichteschätzung ist ein Verfahren, welches mit den Befunden innerhalb einer Schwankungsbreite von bis zu 25% übereinstimmt. Es liefert Ergebnisse, die vergleichbar sind zur visuellen befunderabhängigen Variabilität. (71)

Experimente an Kalibrationsphantomen ermöglicht eine objektive und konsistente Brustdichtemessung, welche unter Einbeziehung der spektralen Gewebeeigenschaften eine besonders hohe Genauigkeit aufweist. (72)

Ein quantitatives Verfahren zur Messung des Anteils an Drüsengewebe in der Mamma mithilfe der Dualenergie-Mammographie wurde bereits an Körperphantomen auf ihre Durchführbarkeit geprüft. Hier erreichten die Experimentatoren eine Genauigkeit, bei der der RMS-Fehler (root mean square) nur bei ungefähr 5% lag. (46)

Eine dreidimensionale Digital-Analyse des mammographischen Aufbaus hat die Entwicklung und Realisierung von Mustererkennungsmethoden zum Ziel, die die Bestimmung der Zusammensetzung der Brustbestandteile und einen temporalen Vergleich von Mammographien ermöglichen. So können Patientenaufnahmen über die Zeit verfolgt und evaluiert werden. Dazu müssen die Bilder zunächst in eine standardisierte Darstellung konvertiert werden. Dazu müssen die Entstehung und Bedeutung der verschiedenen Graustufen eines Bildes interpretiert werden, um Rückschlüsse auf die Kombination der Gewebe zu ziehen. Sie basiert auf dem exponentiellen Schwächungsgesetz. Dies beschreibt physikalisch, wie die Photonen, aus denen die Röntgenstrahlen bestehen, während der Aufnahme absorbiert werden. Das Bild wird in seine konstituierenden Teile (Brust, Pectoralmuskel und Hintergrund) segmentiert. Der Brustrand wird als Luftlinie zwischen Brust und Hintergrund markiert.

So werden die Bilder in eine Standarddarstellung umgewandelt. Anschließend werden die Daten visualisiert. Die Bereiche werden je nach ihrem Anteil an Drüsengewebe unterschiedlich eingefärbt. So kann der befundende Arzt dichtere Zonen identifizieren und die Diagnosestellung wird damit vereinfacht. Der Vergleich von Bildern wird damit ebenfalls vereinfacht. <sup>(103)</sup>

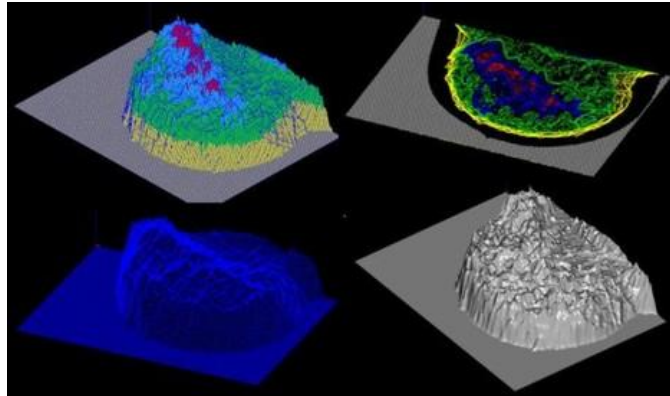


Abbildung 15: 3D- Darstellung des Brustdrüsengewebeanteils © Uni Stuttgart

#### 4.7.3. Die Mammasonographie

Die Mammasonographie sollte als Methode der Wahl in dichtem Drüsengewebe Anwendung finden. <sup>(47)</sup>

Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systemische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae und der Axillae. <sup>(88)</sup>

Die Sensitivität der Mammasonographie steigt parallel zur Dichte des Drüsenparenchyms.

Die Mammasonographie ist ein Verfahren zur Primärdiagnostik bei Frauen unter 30 Jahren wegen hoher Brustdichte (Typ ACR III und IV). <sup>(58)</sup>

Die Mammasonographie ist eine Zusatzuntersuchung zur Abklärung unklarer klinischer /mammographischer Befunde. Bei mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V wird ebenso eine Sonographie empfohlen. <sup>(88)</sup>

Eine Indikation zur Mammasonographie besteht auch bei Frauen mit Silikonprothesen. Sie wird ebenfalls eingesetzt zur perkutanen Markierung oder Biopsie palpabler oder sonographisch nachweisbarer Läsionen (ultraschallgestützte Lokalisation und Biopsie). <sup>(58)</sup>

Mittels Mammasonographie gelingt eine zuverlässige Differenzierung zwischen zystischer und solider Tumoren. Besonders bei nichtkalzifizierten Tumoren innerhalb

dichter Parenchymstrukturen ist sie der Mammographie überlegen. Sie hat jedoch eine geringe Sensitivität für den Nachweis intraduktaler Tumorformen.

Die Mammadiagnostik mittels Ultraschall setzt technische Bedingungen voraus. So sollte nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) die Schallkopffrequenz  $> 5$  MHz sein, die Bildrate  $> 12$  Bilder und die Bildfeldbreite  $\geq 3,8$  cm betragen.

Die Bestimmung der Mammadichte im Sonogramm ist eine subjektive Einschätzung und wird visuell durchgeführt. Damit sind Schwankungen durch unterschiedliche Untersucher möglich.

Die Befunde sind reproduzierbar zu dokumentieren. Die Einteilung erfolgt nach ACR-Typ I-III.

#### 4.7.4. Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die Magnetresonanz-Tomographie wird als additives Verfahren zur Röntgenmammographie für gezielte Fragestellungen eingesetzt. Als routinemäßige präoperative Diagnostik wird die MRT nicht empfohlen.<sup>(88)</sup>

Die MRT ermöglicht eine exakte Größenbestimmung eines Tumors von ca. 70% unabhängig von der Brustdichte.

Die MRT hat die höchste Sensitivität für den Nachweis invasiv wachsender Tumore (95-98%) im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren. Es besteht eine limitierte Sensitivität für den Nachweis intraduktaler Tumorformen (50-70%). Sie besitzt eine akzeptable Spezifität bei Beachtung morphologischer und dynamischer Auswertekriterien (70-90%).<sup>(58)</sup>

Eine Kontrast-MRT der Mamma soll nicht routinemäßig zur prätherapeutischen Diagnostik durchgeführt werden. Sie sollte nur erfolgen, wenn eine MRT-gestützte Intervention möglich ist.

Die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik kann durch eine Kontrast-MRT in Einzelfällen optimiert werden. Dadurch kann die therapeutische Entscheidungsfindung erleichtert werden.

Eine Indikation besteht bei

- unklarer lokoregionärer Ausbreitung nach konventioneller Diagnostik
- lobulärem Karzinom
- Verdacht auf Multizentrität
- positivem Nodalstatus mit fehlendem Primärherd
- hohem genetischen Risiko
- Frauen mit Brustimplantaten
- Frauen jünger als 40 Jahre
- hoher ACR-Dichte
- unklaren mammographischen und sonographischen Befunden im Rahmen der lokalen Rezidivdiagnostik. <sup>(88)</sup>

Die MRT sollte bei prämenopausalen Frauen möglichst in der 2. Zyklushälfte stattfinden. Bei menopausalen Frauen ist der Untersuchungszeitraum nicht eingeschränkt. Unter einer Hormongabe, v.a. unter Gestagenen, können gelegentlich störende Mehranreicherungen beobachtet werden. Ein Kontroll-MRT sollte 3-6 Wochen nach Absetzen der Hormontherapie durchgeführt werden. <sup>(58)</sup>

Studien nach korreliert die absolute Messung der Brustdichte auf der Grundlage der 3D T1-gewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit der Bestimmung der mammographischen Brustdichte. Die MRT-basierte Methode ist jedoch dr mammographischen Methode nicht äquivalent.

Die Messung der Brustdichte in der MRT wird visuell durchgeführt und ist somit auch abhängig vom Untersucher. Sie lehnt sich an die ACR-Einteilung der Mammographie.

<sup>(174)</sup>

## 5. Zielsetzung der Arbeit

### 5.1. Primäre Fragestellung

Es soll geprüft werden, ob sich der ACR-Typ bei postmenopausalen Frauen unter der Anwendung von zwei unterschiedlichen Therapieregimen - Activelle® (niedrig dosierte kombinierte Hormontherapie mit E2/NETA) und Tibolon - nach einer Behandlungszeit von 24 Monaten verändert.

## 5.2. Sekundäre Fragestellung

- Ist die Veränderung des ACR-Typ abhängig vom verwendeten Medikament?
- Gibt es einen Zusammenhang der Veränderung in Hinblick auf den ACR-Ausgangswert?

## 6. Material und Methoden

Die Daten stammen von 32 Patientinnen aus der Novo Studie. Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen zu je 16 Frauen unterteilt. Jede Patientin wurde je nach Gruppeneinteilung entweder mit Activelse® (E<sub>2</sub>/NETA) oder mit Tibolon behandelt.

Knochen- und Brustdichte wurden vor Therapiebeginn mittels DXA und Mammographie gemessen und ebenfalls gemäß Studienprotokoll nach weiteren zwei Jahren.

Die Brustdichte wurde nach den Richtlinien der American College of Radiology und deren Klassifikation (ACR) gemessen und eingeteilt.

Die Auswertung der Mammographien wurde von speziell ausgebildeten gynäkologischen Radiologen durchgeführt.

Sowohl der Patientin als auch dem Arzt war nicht bekannt, welches Medikament eine Patientin erhielt. Die Studienparameter wurden doppelblind gesammelt.

### 6.1. Studienkollektiv

Die Studie wurde als prospektive, offen randomisierte, monozentrische Untersuchung durchgeführt. Die Teilnehmerinnen erhielten per Zufallszuweisung entweder Activelse® (E<sub>2</sub>/NETA) oder Tibolon.

Die Rekrutierung erfolgte in einem Zeitraum von 2001 bis 2006. Dazu stellten sich die Teilnehmerinnen ambulant in der Senologischen Abteilung der Klinik für Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Philipps - Universität in Marburg vor.

Die Teilnehmerinnen wurden über die Studienteilnahme eingehend aufgeklärt. Nach erfolgter Einwilligung wurden die Teilnehmerinnen in die Studie aufgenommen. Es



wurden insgesamt 32 Frauen in die Studie aufgenommen, die sich postmenopausal befanden. Sie gaben keine Kontraindikationen für eine hormonelle Hormontherapie an.

## 6.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Teilnehmerinnen mussten bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Erst dann wurden sie in die Studie aufgenommen.

### Einschlusskriterien:

- Guter Allgemeinzustand. Diese Einschätzung erfolgte nach eingehender Anamnese und nach körperlicher und laborchemischer Untersuchung. Einschätzung der Fähigkeit, die Studienanforderungen zu erfüllen.
- Menopause seit 1 Jahr (= 12 monatige Amenorrhoe)
- Messung der Endometriumdicke <5mm bei intaktem Uterus durch transvaginalen Ultraschall
- Nachweis leichter, mäßiger oder schwerer klimakterischer Beschwerden z. B. Schweißausbrüche, Hitzewallungen

### Ausschlusskriterien:

- Mammakarzinom oder andere abklärungsbedürftige Mammabefunde
- Familiäres Mammakarzinomrisiko
- HT innerhalb der letzten 6 Monate
- Diabetes mellitus
- Vaginale Blutungen
- Thrombose oder thrombembolische Vorerkrankungen
- Aktuelle Einnahme von Steroidhormonen (topische/ lokale/ inhalative Glukokortikoidpräparate waren erlaubt)
- Einnahme von Bisphosphonaten, Calcitonin oder Fluorid innerhalb der letzten 6 Monate

### Der Ausschluss aus der Studie konnte erfolgen:

- auf Wunsch der Teilnehmerin
- bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses
- bei Problemen der Compliance

Bei keiner der 32 Teilnehmerinnen kam es zum Studienabbruch.

### 6.3. Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte durch Vergabe einer aufsteigenden zweistelligen Studiennummer pro Teilnehmerin. Die Zuteilung eines Umschlages mit dem Therapieregime erfolgte zufällig pro Studiennummer.

### 6.4. Zeitplan und Untersuchungsablauf

Für die Studie waren insgesamt sechs ambulante Visiten pro Teilnehmerin über zwei Jahre vorgesehen.

Im Rahmen der Kontakte mit den Teilnehmerinnen wurden folgende Punkte erarbeitet.

- Aufklärung der Teilnehmerin über die Studienteilnahme
- Schriftliche Einwilligung
- Erhebung des allgemeinen körperlichen Status inkl. RR-Messung
- Gynäkologische Kontrolluntersuchung inkl. zytologischem Abstrich nach Papanicolaou (PAP)
- Durchführung einer Mammographie zu Beginn der Studie und nach 24 Monaten

### 6.5. Vergleich der Wirkstoffe: niedrig kontinuierlich kombinierte Hormontherapie aus E2/NETA (Activelle®) und Tibolon

#### 6.5.1. Niedrig kontinuierlich kombinierte Hormontherapie aus E2/NETA (1 mg E2 + 0,5 mg NETA) (Activelle®)

Das in Activelle® enthaltene synthetische 17 $\beta$ -Östradiol ist chemisch und biologisch mit dem endogenen humanen Östradiol identisch. Es substituiert den endogenen Östrogenverlust bei menopausalen Frauen, lindert menopausale Beschwerden und beugt einer Osteoporose vor.

Norethisteronacetat ist ein synthetisches Gestagen mit ähnlicher Wirkung wie Progesteron.

Da eine Östrogenmonotherapie ein Endometrium proliferiert und das Risiko für Endometriumhyperplasie und –karzinom dadurch steigt, ist eine gleichzeitige Gabe eines Gestagens notwendig.

Nach oraler Gabe wird mikronisiertes 17 $\beta$ -Östradiol schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus in der Leber. Nach 5-8 Stunden werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 35 pg/ml erreicht. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 12–14 Stunden. 37% des 17 $\beta$ -Östradiols sind an SHBG und 61% an Albumin gebunden. Nur 1-2% zirkuliert frei. Die Metabolisierung findet vorwiegend in der Leber und in dem Darm statt. Aber auch in den Zielorganen wird 17 $\beta$ -Östradiol in aktive und weniger aktive Metabolite, einschließlich Östron, Katecholöstrogene sowie Östrogensulfate und Glukuronide umgewandelt. Der Abbau erfolgt über die Galle, wo 17 $\beta$ -Östradiol hydrolysiert und resorbiert wird. Die Ausscheidung erfolgt mit dem Urin in biologisch inaktiver Form.

Norethisteronacetat wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert und in Norethisteron umgewandelt. Der First-pass-Metabolismus erfolgt in der Leber, aber auch in anderen Zielorganen. Die maximale Plasmakonzentration wird bereits nach 0,5-1,5 Stunden gemessen und liegt bei 3,9 ng/ml. Die terminale Halbwertszeit liegt bei 8-11 Stunden. Die Bindung von Norethisteron erfolgt zu 36% an SHBG und zu 61% an Albumin. Die wichtigsten Metabolite sind Isomere von 5 $\alpha$ -Dihydro-Norethisteron und Tetrahydro-Norethisteron. Sie werden vorwiegend als Sulfatkonjugate oder Glukuronide mit dem Urin ausgeschieden. (Fachinformation Activelle® Novo Nordisk 2011)

Die Wirkstoffkombination von E2/NETA ist bei postmenopausalen Frauen bei Östrogenmangelsymptomen (z.B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) als Hormontherapie zugelassen. Dieses kontinuierlich kombinierte Präparat wird bei Frauen mit intaktem Uterus empfohlen. Die Einnahme erfolgt täglich möglichst zur gleichen Zeit, um Hormonschwankungen zu vermeiden.

Eine Indikation besteht außerdem bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporose zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Kontraindikationen entsprechen der allgemeinen Hormonersatztherapie.

Nutzen und Risiken sollten jährlich überprüft werden. (Fachinformation Activelle® Novo Nordisk 2011)

Bei Therapiestart muss die Menopause mindestens 1 Jahr zurückliegen. Bei Frauen über 65 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung vor.

### 6.5.2. Tibolon

Tibolon wurde 1988 erstmals in den Niederlanden eingeführt und ist heute in 90 Ländern zur Therapie von klimakterischen Beschwerden und in 45 Ländern zur Prävention einer Osteoporose zugelassen.

Tibolon ist der erste Vertreter der Substanzklasse STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator). Es ist ein 19-Nortestosteron-Derivat und hat aufgrund des gewebe selektiven Metabolismus, der Enzymregulierung und / oder Rezeptorbindung und –aktivierung spezifische Wirkungen in verschiedenen Organen.

Nach oraler Verabreichung wird Tibolon schnell metabolisiert und in 3 aktive Metaboliten umgewandelt.  $3\alpha$ -OH- und  $3\beta$ -OH-Tibolonmetaboliten zeigen östrogenartige Wirkungen auf den Knochen, die Vagina und auf klimakterische Beschwerden. Das  $\Delta^4$ -Isomer weist gestagene und androgene Eigenschaften auf und verhindert die Stimulation des Endometriums.

Durch die Wirkung auf die lokale Enzymaktivität, welche die Bildung von aktiven Östrogenen verhindert, wirkt es auf das Brustgewebe nicht stimulierend. <sup>(163)</sup>

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zeigen, dass Tibolon vasomotorische Beschwerden wie Schweißausbrüche und Hitzewallungen verbessert. Es lindert klimakterisch bedingte depressive Verstimmungen und psychonervöse Beschwerden.

Unter Tibolon sind die sexualbindenden Globuline (SHBG) verringert und die Konzentration von freiem Testosteron ist signifikant erhöht. Das Dehydroandrostendionsulfat (DHEAS) steigt ebenso. <sup>(45)</sup> Das  $\Delta^4$ -Isomer hat androgene Wirkungen. Diese Eigenschaften haben eine positive Wirkung auf das sexuelle Wohlbefinden. <sup>(42)</sup>

Bei frühem Behandlungsbeginn ist Tibolon ebenso wirksam zur Behandlung klimakterischer Beschwerden wie eine EPT/ET-Therapie. <sup>(94), (136)</sup>

Tibolon beeinflusst den Knochenstoffwechsel ebenfalls positiv. Es bewirkt eine Zunahme der Knochendichte. In der LIFT-Studie (Long Term Intervention on Fractures with Tibolon), die Placebo-kontrolliert war, wurde der Einfluss von 1,25 mg Tibolon im Vergleich zu Placebo bei 4534 Frauen im Alter von 60-85 Jahren auf das Risiko von Wirbelkörperfrakturen und klinischen Frakturen untersucht.

Die Auswertung zeigte, dass das Risiko des Auftretens einer vertebrealen Fraktur in der Tibolongruppe signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe verringert wurde.

Die nicht-vertebralen Frakturen verringerten sich unter Tibolon ebenso.

Bei Frauen mit und ohne vorbestehender Frakturen war das Frakturrisiko ebenfalls gesenkt. Es wurde ebenfalls ein Anstieg der Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule und am Oberschenkelhals gesehen. <sup>(40)</sup>

Die Behandlung von menopausalen Frauen mit Tibolon führt zu einer Rückbildung der vaginalen Atrophie (Zunahme des Karyopyknose-Index und des Zellreifewertes) sowie zu einer günstigen Beeinflussung des Zervixschleims. Vaginale Trockenheit, Dyspareunie und Harnwegssymptome treten signifikant weniger auf. <sup>(123)</sup>

Die wichtigste prospektive, randomisierte Doppelblindstudie mit insgesamt 3240 postmenopausalen Frauen zur Abschätzung der endometrialen Sicherheit ist die THEBES (Tibolone Histology on the Endometrium and Breast Endpoints Study). Die histologischen Untersuchungen des Endometriums zeigten hier keine Hyperplasien des Endometriums und keine Endometriumkarzinome bei den mit Tibolon behandelten Frauen. <sup>(165)</sup>

Die Auswertung der Million Women Study (MWS) ergab jedoch, dass eine langjährige Einnahme von Tibolon mit einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos verbunden ist. Das Risiko nahm mit der Dauer der Anwendung von Tibolon zu. <sup>(119)</sup> Ursächlich diskutiert wird unter anderem, dass bei speziellen Konstellationen, z. B. bei genetischen Polymorphismen von betroffenen Enzymen oder/und bei veränderten Enzymaktivitäten, die Metabolitenbildung in anderen Mengenverhältnissen bzw. in anderem Muster vorliegt. Dies liegt aber offensichtlich sehr selten vor. <sup>(92)</sup> Bei Frauen, die Tibolon länger als 3 Jahre eingenommen hatten, lag das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, noch etwas höher als bei Frauen unter reiner Östrogentherapie. <sup>(94)</sup>

Durch mögliche Thrombembolien im arteriellen Schenkel ist das Risiko für Schlaganfälle vor allem bei älteren Frauen und mit erhöhtem Risiko wie Hypertonie auch bei der Anwendung von Tibolon erhöht (in der WHI ca. 40% des Kollektivs). <sup>(40),(125)</sup>

## 6.6. Mammographie

Die Methode der Wahl zur Früherkennung von Brustkrebs ist die Mammographie.

Sie wird ebenso angewandt zur Differenzierung benigner und maligner Befunde, zum präoperativen Staging und auch im Rahmen der Nachsorge.

Additive Verfahren sind Ultraschall, MRT, Galaktographie und die transkutane Biopsie. Das PET-CT dient Forschungszwecken im Rahmen des Staging.

#### 6.6.1. Die Indikation zur Mammographie

Das Bundesministerium der Justiz hat 2009 die Durchführung der Mammographie bei 2 Gruppen von Frauen erlaubt:

- Screening bei einer symptomfreien Population (§ 25 Abs. 1 Satz 2)
- Kurative Mammographie bei klinisch auffälligen Mammabefunden (§ 23 Abs. 1 Satz 1)

In Deutschland ist die Screening-Mammographie für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren seit Januar 2004 in den Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungsrichtlinien“) festgelegt.<sup>(87)</sup> Das Screening ist derzeit flächendeckend in Deutschland wirksam.

Das Mammographie-Screening ist ein qualitätsgesichertes, fachübergreifendes Brustkrebsfrüherkennungs-Programm, welches voraussichtlich zu einer erheblichen Reduktion der Brustkrebsmortalität führen soll.<sup>(87)</sup>

Prospektive randomisierte Studien zeigen, dass durch die Einführung des Screenings eine altersabhängige relative Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um 20-40% möglich ist. Eine Wirksamkeit der Früherkennungs-Mammographie ist bei Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr durch randomisierte Studien belegt. Zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und nach dem 70. Lebensjahr ist die Senkung der Mortalität anzunehmen.<sup>(87)</sup>

Ob es zu der erhofften Mortalitätsreduktion unter dem Mammographie-Screening in Deutschland kommen wird ist derzeit unklar. Ergebnisse sind erst nach 10–15 Jahren zu erwarten.

Da jede Röntgenmammographie zu einer Exposition der Patientin mit ionisierenden Strahlen führt und durch die Einwirkung dieser Strahlung auf die Patientin ein geringes zusätzliches Brustkrebsrisiko verursacht wird, ist bei der kurativen Mammographie eine

rechtfertigende Indikation durch einen Arzt zu stellen, der die für die Anwendung der Röntgenstrahlung notwendige Fachkunde besitzt. Der Arzt legt fest, dass der gesundheitliche Nutzen der Röntgenmammographie gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt. Verfahren mit vergleichbarem gesundheitlichen Nutzen, die mit weniger oder keiner Strahlenexposition verbunden sind, sind zu prüfen.

Zur Anwendung soll die möglichst niedrigste Dosis kommen, die zur erforderlichen Bildqualität führt und die gewünschten diagnostischen Informationen liefert. Wirtschaftliche und soziale Faktoren sind zu berücksichtigen. (Röntgenverordnung – aktualisiert am 1. November 2011)

In der kurativen Situation legt die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) fest, dass die Mammographie bei klinisch auffälligem Befund bei Frauen ab 40 Lebensjahren als bildgebende Untersuchung durchgeführt werden soll. Bei hoher mammographischer Dichte (ACR Typ III und IV) ist die Sensitivität der Mammographie eingeschränkt, sodass eine ergänzende Sonographie durchgeführt werden soll. <sup>(88)</sup>

#### 6.6.2. Technische Grundlagen

Bei der Mammographie verwendet man im Gegensatz zum konventionellen Röntgen mit harter Strahlung spezielle Röntgengeräte zur Generierung von weicher Röntgenstrahlung mit einer Energie von ungefähr 25–35 Kiloelektronenvolt (keV). Diese weiche Strahlung ermöglicht kontrastreichere Aufnahmen als mit harter Röntgenstrahlung. Dadurch können kleine, nicht tastbare Gewebeformationen sowie Mikrokalk erkannt werden.

Bei der Mammographie kommen heute üblicherweise Film-Folien-Kombinationen oder digitale Röntgengeräte zum Einsatz. Zu den neueren Film-Folien-Systemen gehören die Speicherfolien. Bei dieser Technik hebt die durch die Brustdichte jeweils unterschiedlich geschwächte Röntgenstrahlung Elektronen im Kristallverband auf ein dementsprechend höheres Energieniveau. Es entsteht ein latentes Bild. Die Speicherfolie wird in einer Leseinheit von einem Laser abgetastet. Die Elektronen fallen in ihren Ausgangszustand zurück und senden dabei Licht aus. Dieses Licht wird in digitale Werte umgewandelt und jedem Punkt des Bildes wird ein Intensitätswert zugeordnet.

Bei den integrierten, direkten Systemen wird das digitale Röntgenbild ohne Zwischenschritt einer mechanischen oder optischen Abtastung direkt erzeugt.

### 6.6.3. Einstelltechnik

Die zu untersuchende Brust wird in zwei unterschiedlichen Ebenen (Standartprojektionen) – als mediolaterale (mlo) Schrägaufnahme, die in einem Winkel von 45-60 Grad angefertigt wird, und als craniocaudale Aufnahme (cc) – aufgenommen. Bei speziellen Fragestellungen oder bei veränderter Körperform der Frau sind weitere Zusatzaufnahmen, Tubuskompessionsaufnahmen oder Vergrößerungsmammographien sinnvoll.

Während der Untersuchung wird die Brust komprimiert, um aus der konischen Form der Brust eine planparallele Schicht zu erzeugen, um damit die geometrische Unschärfe und den Streustrahlenanteil zu reduzieren. Um den Streustrahlenanteil weiter zu senken werden verschiedene Streustrahlenraster eingesetzt.

### 6.6.4. Befundung

Die Befundung einer Mammographieaufnahme erfolgt durch das BIRADS-Lexikon. 1998 wurde die 3.Auflage des „Illustrated Breast Imaging Reporting and Data Systems“ durch das American College of Radiology (ACR) veröffentlicht. In Deutschland wird es „BIRADS“ genannt. Es ist ein Lexikon, in dem verschiedene morphologische Veränderungen der Brust beschrieben werden und das Mammakarzinom-Risiko und die daraus sich ergebende Konsequenz beurteilt wird. Es ist in 6 verschiedene Kategorien eingeteilt:

BIRADS	Befund	Karzinomrisiko	Konsequenz
0	unklar	unklar	weitere Diagnostik
1	unauffällig	0 %	keine
2	sicher benigne	0 %	keine
3	wahrscheinlich benigne	< 3 %	Kontrolle
4	möglicherweise maligne	~ 30 %	Biopsie
5	hochsuspekt	~ 90 %	Biopsie

Tabelle 8: BIRADS-Klassifikation



### 6.7. ACR-Klassifikation

Eine exakte Beschreibung der Gesamtzusammensetzung der Brust ist im Rahmen der Diagnostik wichtig.

Die Einteilung in unterschiedliche Dichtegruppen gibt dem Untersucher eine Gesamtbeurteilung der strahlenabschwächenden Gewebe der Brust wieder. Dadurch wird dem Kliniker angezeigt, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Läsion durch überlagertes Gewebe maskiert wird.<sup>(59)</sup>

Die Gewebedichte gibt eine Aussage zur diagnostischen Sicherheit der Mammographie und ist in jedem Befund zu beschreiben.

Die Klassifizierung des Parenchymusters der Brust erfolgt durch zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme.

Bei der Einteilung nach Wolfe korreliert die relative Dichte der Mamma mit dem Risiko, ein Karzinom zu entwickeln. N1 zeigt eine Involution mit einem nur geringen Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken und gilt als Normalbefund.

P1 besteht aus Fettgewebe und nodulären sowie linearen Verdichtungen.

Mammae mit prominenten Gängen werden als P2 beschrieben. Die Dichte wird mit 50-74% angegeben.

Strahlendichte Mammae werden als DY bezeichnet.<sup>(183)</sup>

In dem Atlas „Breast Imaging Reporting and Data System“ schlägt das American College of Radiology (ACR) ebenso eine Einteilung der Parenchymdichte im Mammogramm in 4 Gruppen vor. In jeder Gruppe wird eine Aussage zur diagnostischen Sicherheit gemacht.<sup>(3)</sup>

ACR-Typ	Beschreibung	Diagnostische Sicherheit
I	überwiegend lipomatös Die Brust besteht nahezu aus Fettgewebe. (Anteil des Drüsengewebes <25%)	sehr hoch (>95%)
II	fibroglandulär Es finden sich verstreute fibroglanduläre Verdichtungen. (Anteil des Drüsengewebes 25%-50%)	hoch (90 %)
III	inhomogen dicht Das Brustgewebe ist von heterogener Dichte. Dadurch kann es zu einer Sensitivitätsminderung der Mammographie kommen. (Anteil des Drüsengewebes 51%-75%)	reduziert (80 %)
IV	extrem dicht Das Brustgewebe ist extrem dicht, wodurch eine Läsion auf der Mammographie möglicherweise nicht sichtbar ist. (Anteil des Drüsengewebes >75%)	stark reduziert (70 %)

Tabelle 9: Unterscheidung verschiedener Parenchymtypen gemäß ACR (American College of Radiology) und Einschätzung der diagnostischen Sicherheit

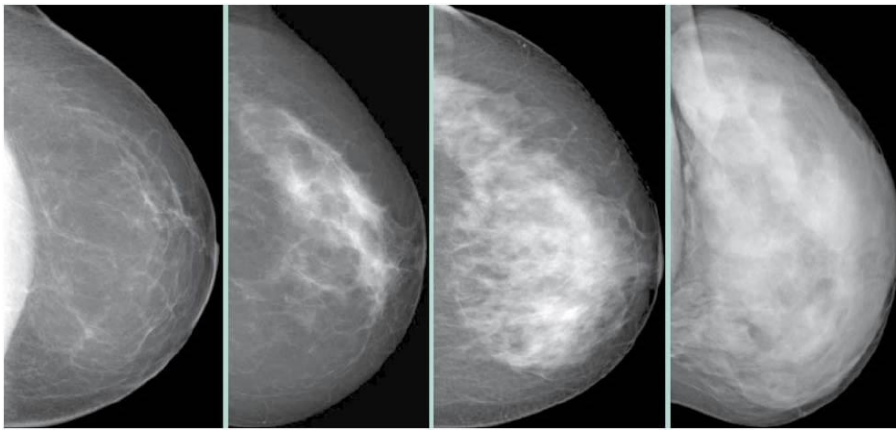


Abbildung 16: Abbildung verschiedener Parenchymtypen (ACR TYP I-IV)

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

Tabelle 10: Vergleich der Klassifikationssysteme für die mammographische Dichte <sup>(18)</sup>

International hat sich die vom ACR vorgeschlagene Einteilung in Dichteklassen nach dem BIRADS durchgesetzt.

Mit zunehmender Dichte der Brust nimmt die Sensitivität der Mammographie ab. Besonders Herdbefunde ohne Kalk können bei dichtem und extrem dichtem Brustdrüsengewebe (ACR Typ III, ACR Typ IV) schlecht detektiert werden.

Bei Involutionenmamma hingegen liegt die Sensitivität bei annähernd 100%.

Die Detektion von Kalk in der Mammographie ist weitgehend unabhängig von der Parenchymdichte.

Da mit zunehmender Dichte (ACR Typ III und ACR Typ IV) die Sensitivität der Mammographie erheblich eingeschränkt ist, ist die Durchführung von zusätzlichen Untersuchungsmethoden (Tasten, Mammultraschall, MRT) dringend zu empfehlen. Allein durch den Einsatz der Sonographie bei Frauen mit einem Parenchymmuster ACR Typ IV kann die Sensitivität um 17% gesteigert werden. <sup>(96)</sup>

Die NHSBSP (National Health Service Breast Screening Programme) hat zur Qualitätsbewertung von Mammographieaufnahmen eine sog. PGMI-Klassifikation definiert. Diese unterteilt in 4 Qualitätsstufen (P-perfekt, G-gut, M-moderat, I-inadäquat). Dadurch ist jeder Arzt in der Lage, die Qualität seiner Mammographieaufnahmen zu beurteilen.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Fragestellungen

#### Primäre Fragestellung:

Es soll geprüft werden, ob sich der ACR-Typ bei postmenopausalen Frauen unter der Anwendung von zwei unterschiedlichen Therapieregimen - Activelle® (niedrig dosierte kombinierte Hormontherapie mit E2/NETA) und Tibolon - nach einer Behandlungszeit von 24 Monaten verändert.

#### Sekundäre Fragestellung:

- Ist die Veränderung des ACR-Typ abhängig vom verwendeten Medikament?
- Gibt es einen Zusammenhang der Veränderung in Hinblick auf den ACR-Ausgangswert?

### 7.2. Beschreibung des Gesamtkollektives

Alle Daten, außer die ACR-Befunde, stammen aus der Novo-Studie. Insgesamt wurden 32 Frauen ausgewertet.

Die Datenauswertung wurde nach 2 Jahren Therapiezeit mit 16 Frauen pro Kollektiv erhoben.

Jede Patientin wurde je nach Gruppeneinteilung entweder mit Activelle® (E<sub>2</sub>/NETA) oder mit Tibolon allein behandelt.

Bei allen 32 Frauen wurde eine Mammographie zu Studienbeginn (Baseline) und nach 24 Monaten Therapiezeit durchgeführt. Die Brustdicke wurde nach Studienprotokoll

durch zwei erfahrene Befunder nach den Richtlinien der American College of Radiology und deren Klassifikation (ACR) gemessen und eingeteilt.

	E2/NETA (N=16)			Tibolon (N=16)			Total (N=32)		
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD
Age [y]	56,7	56,5	6,4	57,3	57,5	6,4	57,0	57,5	6,3
Hight [cm]	162,9	165,5	6,0	162,8	162,0	4,7	162,8	163,0	5,3
Weight [kg]	67,8	68,5	8,6	69,2	66,5	10,3	68,5	66,5	9,4
BMI	25,6	26,0	3,1	26,1	25,8	3,7	25,8	25,9	3,3
Age at menarche [Y]	13,4	13,0	1,3	13,9	14,0	1,5	13,6	14,0	1,4
Age at menopause [Y]	50,1	50,0	5,5	50,2	50,0	4,7	50,2	50,0	5,0
Smoker [%]	37,5			31,3			34,4		
ACR left	2,5	2,5	0,7	2,1	2,0	0,8	2,3	2,0	0,8
ACR right	2,4	2,0	0,7	2,1	2,0	0,8	2,3	2,0	0,8
Mean ACR left & right	2,5	2,3	0,7	2,1	2,0	0,8	2,3	2,0	0,8

Tabelle 11: Basisdaten vor Therapiestart nach Medikamentengruppe

Das Grundkollektiv bestand in jeder Therapiegruppe aus 16 Frauen und war gut vergleichbar. Alle Variablen wurden statistisch ausgewertet.

Zu den grundlegenden Parametern gehörten das Alter, die Größe, das Gewicht und der BMI der Patientin. Das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Menarche und das Menopausenalter wurden ebenso berücksichtigt. Befragt wurden die Patientinnen auch nach ihrem Raucherstatus.

Die Mammographie wurde sowohl an der rechten als auch linken Brust zum Therapiestart durchgeführt. Hier wurde die mammographische Dichte nach den Richtlinien der American College of Radiology und deren Klassifikation (ACR) gemessen und der Mittelwert zwischen rechter und linker Mamma ermittelt.

Die hier aufgeführten Variablen waren laut Kolmogorov-Smirnov-Test für jede Medikamentengruppe getrennt betrachtet ausreichend normal verteilt. Werden die Variablen für beide Medikamentengruppen gemeinsam beurteilt, so ergab sich nur für ACR rechts eine signifikant abweichende Normalverteilung.

Bei Baseline unterschieden sich die beiden Medikamentengruppen laut t-Test nach Student in keiner der in Tabelle 11 dargestellten Variablen signifikant voneinander.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Frauen zu Studienbeginn lag bei 57 Jahren. Patientinnen der Activelle® - Gruppe waren durchschnittlich 56,7 Jahre, Patientinnen der Tibolon - Gruppe 57,3 Jahre alt. Somit lag das Alter der untersuchten Patientinnen ca. 7 Jahre hinter dem bekannten durchschnittlichen Menopausenalter, welches mit 50,2 Jahren in der Literatur angegeben wird.

Alter (Jahre)	Gesamtanzahl
40-49	6
50-59	14
60-69	12
gesamt	32

Tabelle 12: Verteilung der Frauen in Altersgruppen - gesamt

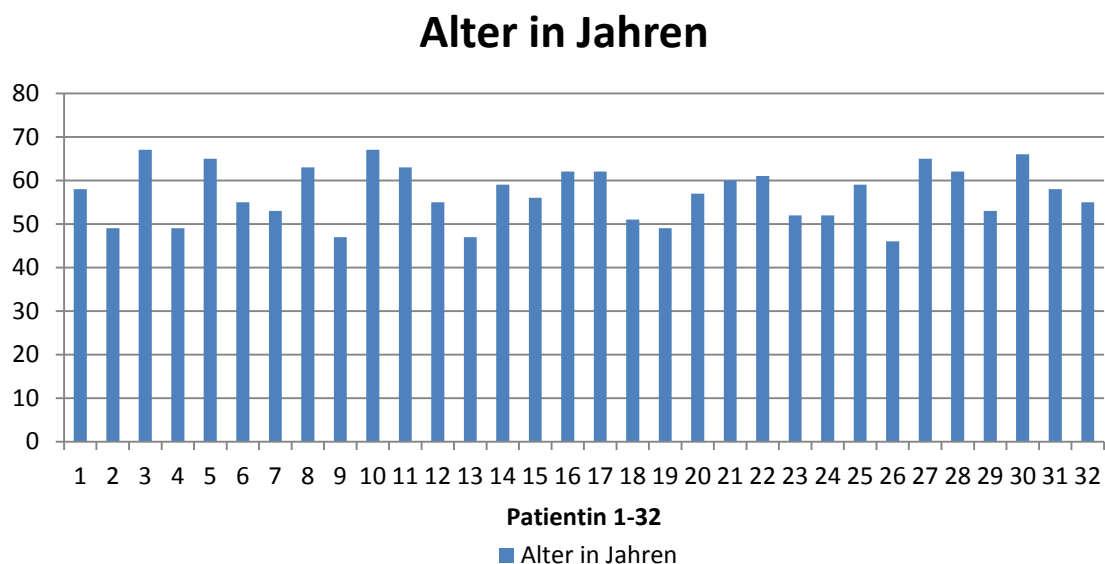


Abbildung 17: Altersverteilung der Frauen in Jahren

Das Gewicht der Teilnehmerinnen lag zu Studienbeginn im Durchschnitt bei 68,5 kg (Activelle® - Gruppe 67,8 kg, Tibolon - Gruppe 69,2 kg), die Größe bei 162,8 cm (Activelle® - Gruppe 162,9 cm, Tibolon - Gruppe 162,8 cm). Daraus ergab sich im Mittel ein BMI von 25,8 (Activelle® - Gruppe 25,6, Tibolon - Gruppe 26,1). Der BMI lag somit in der Tibolon - Gruppe um ca. 2% höher.

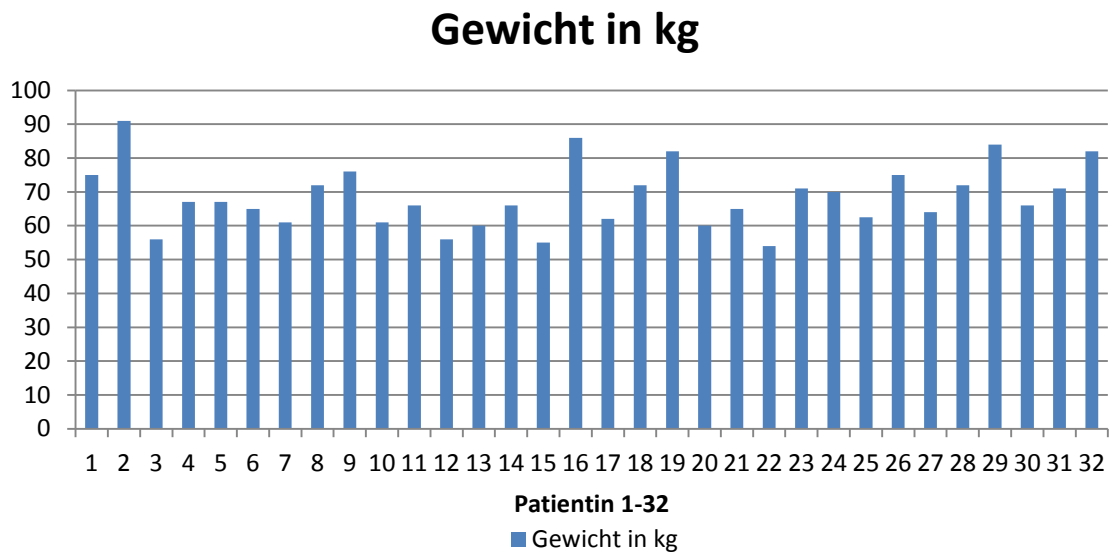


Abbildung 18: Gewicht der Frauen in Kilogramm

Nach Body Mass Index – Calculator wurden die untersuchten Frauen insgesamt als leicht übergewichtig beurteilt.

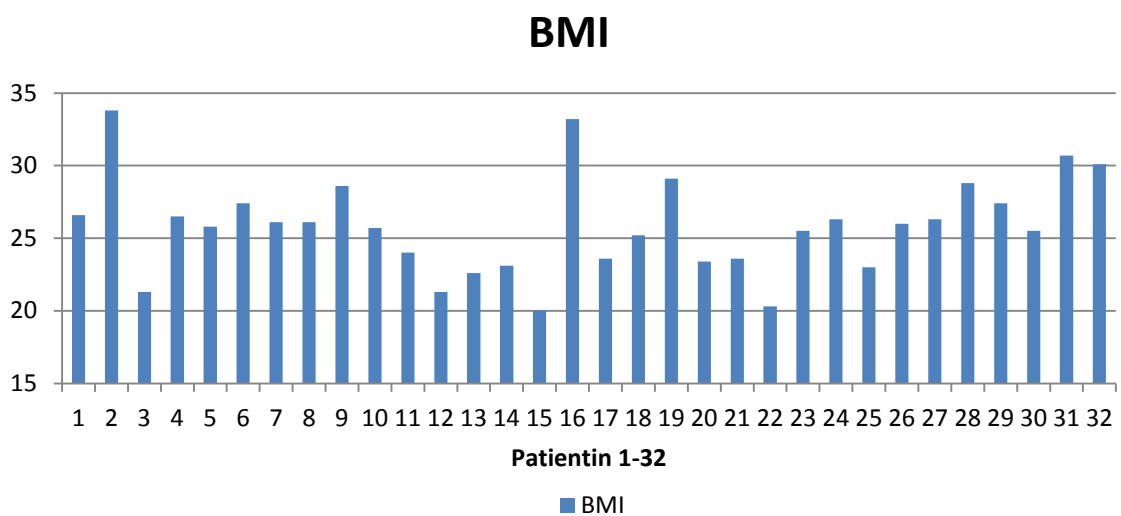
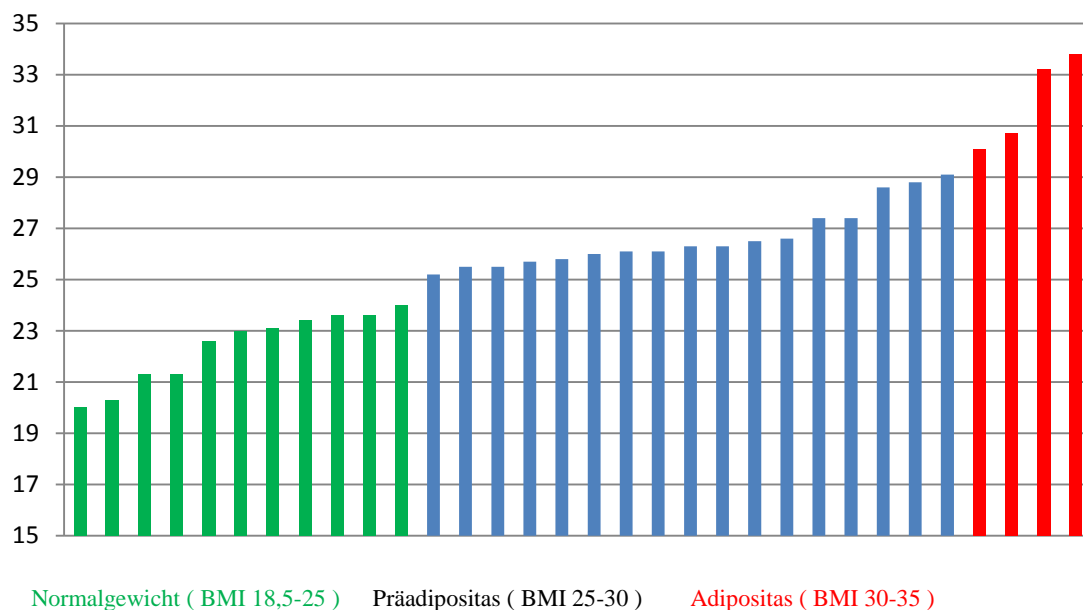


Abbildung 19: BMI der Frauen zu Studienbeginn

## BMI



(Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation – WHO, Stand 2008)

Abbildung 20: Graphische Darstellung des BMI aller Studienteilnehmerinnen

Die Menarche trat durchschnittlich mit 13,6 Jahren ein (Activelle® - Gruppe 13,4 Jahre, Tibolon - Gruppe 13,9 Jahre).

Das Menopausenalter lag durchschnittlich bei 50,2 Jahren

Bezogen auf die unterschiedlichen Therapieregime traten die Frauen der Activelle® - Gruppe im Alter von durchschnittlich 50,1 und der Tibolon - Gruppe mit 50,2 in die Menopause ein.

34,4% aller Patientinnen waren Raucherinnen (Activelle® - Gruppe 37,5%, Tibolon - Gruppe 31,3%).

Der ACR-Ausgangswert beider Mammae, angelehnt an die Nomenklatur der American College of Radiology, lag im Mittel bei 2,3. Werden die rechte und die linke Brustseite getrennt betrachtet, so ergab sich für die rechte Brustseite ein ACR-Wert von 2,3 und für die linke Seite ebenso ein ACR-Wert von 2,3.

Beide Brustseiten waren also Baseline identisch.

Werden die Ausgangswerte bezogen auf das Therapieregime beurteilt, so lag der Ausgangswert der Activelle® - Gruppe bei durchschnittlich 2,5 nach ACR-Typ (rechte



Seite 2,4, linke Seite 2,5) und war damit höher als in der Tibolon - Gruppe. Dieser lag im Durchschnitt bei 2,1 nach ACR-Typ (rechte Seite 2,1, linke Seite 2,1).

### 7.3. Darstellung der Ergebnisse zu den Fragestellungen

#### **Primäre Fragestellung:**

Es soll geprüft werden, ob sich der ACR-Typ bei postmenopausalen Frauen unter Anwendung von zwei unterschiedlichen Therapieregimen - Actiuelle® (niedrig dosierte kombinierte Hormontherapie mit E2/NETA) und Tibolon nach einer Behandlungszeit von 24 Monaten verändert.

	Total (N=32)						
	Baseline		24 Monate		Test*	Change 0 to 24	
	Mean	SD	Mean	SD	tv p	absolut	%
BMI	25,8	3,3	25,9	3,6	0,17 0,859	0,10	0,4
ACR links	2,28	0,77	2,47	0,80	2,12 0,340	0,19	8,3
ACR rechts	2,25	0,76	2,53	0,80	3,00 0,003	0,28	12,4
Mean ACR li/re	2,27	0,75	2,50	0,78	2,74 0,006	0,23	10,1

Tabelle 13: Veränderung des ACR unter Therapie nach 24 Monaten unabhängig vom Therapiemedikament

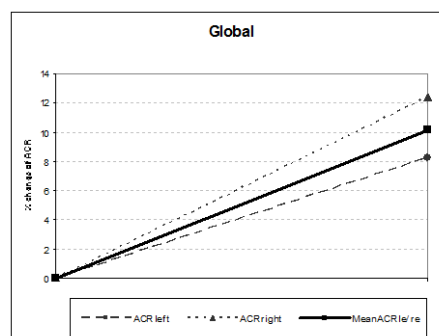


Abbildung 21: Veränderung des ACR unter Therapie in Prozent von Baseline

Wird die Brustdichteveränderung nach 24 Monaten Hormontherapie unabhängig vom Medikament beurteilt, so kam es zu einer Brustdichtezunahme von ca. 10%. Die Dichte der linken Brustseite nahm um ca. 8% und die der rechten Seite um ca. 12% zu.

Der BMI nahm durchschnittlich um 0,4% zu und war damit stabil.

### Sekundäre Fragestellung:

1. Ist die Veränderung des ACR-Wertes abhängig vom Medikament?

	E2/NETA (N=16)								Tibolon (N=16)							
	Baseline		24 month		Test*	Change 0 to 24		Baseline		24 month		Test*	Change 0 to 24			
	Mean	SD	Mean	SD	tv p	absolut	%	Mean	SD	Mean	SD	tv p	absolut	%		
BMI	25,6	3,1	25,4	3,1	0,80 0,422	-0,20	-0,8	26,1	3,7	26,5	4,1	0,77 0,442	0,40	1,5		
ACR left	2,50	0,73	2,63	0,72	1,41 0,157	0,13	5,2	2,06	0,77	2,31	0,87	1,63 0,102	0,25	12,1		
ACR right	2,44	0,73	2,75	0,58	2,24 0,025	0,31	12,7	2,06	0,77	2,31	0,95	2,00 0,046	0,25	12,1		
Mean ACR le/re	2,47	0,72	2,69	0,63	2,07 0,038	0,22	8,9	2,06	0,75	2,31	0,89	1,95 0,052	0,25	12,1		

Tabelle 14: Veränderung des ACR unter Therapie nach 24 Monaten abhängig vom Therapiemedikament (Messung der Parameter (ACR) bei Baseline und nach 24 Monaten)

\*Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben

In der Medikamentengruppe Activelle® war sowohl für die linke als auch für die rechte Seite der ACR-Wert nach dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest nicht hinreichend normal verteilt. Für die Tibolon - Medikamentengruppe war sowohl für Baseline als auch nach 24 Monaten eine hinreichende Normalverteilung gegeben.

Nach einer Behandlungszeit von 24 Monaten stellte sich bei der Kontroll-Mammographie in der Activelle® - Gruppe eine Brustdichtezunahme von insgesamt 8,9% heraus. Dabei nahm der ACR-Wert der rechten Seite um 12,7% und der linken Seite um 5,2% zu.

In der Tibolon - Gruppe kam es insgesamt zu einer Brustdichtezunahme von 12,1%, wobei die rechte Seite als auch die linke Seite gleiche Werte von 12,1% zeigten.

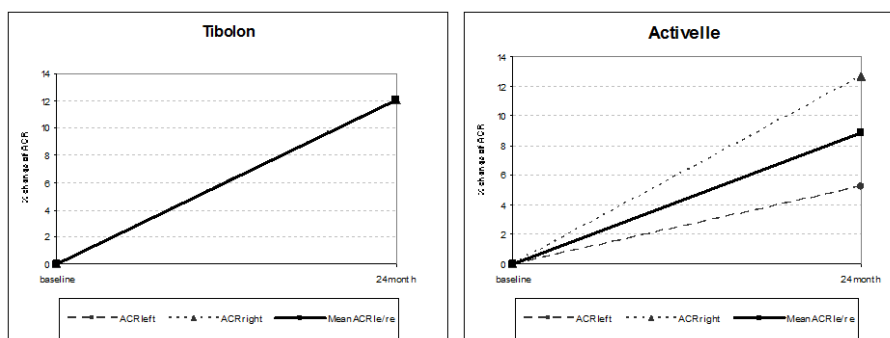


Abbildung 22: Veränderung des ACR unter Therapie in Prozent von Baseline

Der ACR-Wert nahm in der Tibolon - Gruppe um 3,2% stärker zu als in der Activelle® - Gruppe.

Der BMI nahm in der Activelle® - Gruppe von Baseline 25,6 auf 25,4 ab, das entspricht 0,8%. Hingegen stieg unter der Therapie mit Tibolon der BMI von 26,1 auf 26,5 an, er nahm um 1,5% zu.

		E2/NETA (N=16)		Tibolon (N=16)		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%
Absolute difference 0 to 24 <b>left</b>	-1	0	0	1	6,3	1	3,1
	0	14	87,5	10	62,5	24	75,0
	<b>1</b>	2	<b>12,5</b>	5	<b>31,3</b>	7	21,9
	Gesamt	16	100,0	16	100,0	32	100,0
Absolute difference 0 to 24 <b>right</b>	0	11	68,8	12	75,0	23	71,9
	<b>1</b>	5	<b>31,3</b>	4	<b>25,0</b>	9	28,1
	Gesamt	16	100,0	16	100,0	32	100,0
Absolute difference 0 to 24 <b>mean</b>	-0,5	0	,0	1	6,3	1	3,1
	0	11	68,8	10	62,5	21	65,6
	<b>0,5</b>	3	<b>18,8</b>	1	<b>6,3</b>	4	12,5
	<b>1</b>	2	<b>12,5</b>	4	<b>25,0</b>	6	18,8
	Gesamt	16	100,0	16	100,0	32	100,0

Tabelle 15: Verteilung der absoluten Veränderung des ACR-Wertes unter Activelle® und Tibolon

Insgesamt lässt sich zeigen, dass bei der Betrachtung der absoluten Differenz nach 24 Monaten bei 21 Patientinnen keine Veränderung des ACR auftrat. Bei 1 Patientin verringerte sich der ACR um 1 Punkt, bei 10 Patientinnen nahm der ACR - Typ zu (4 Patientinnen um 0,5 Punkte und 6 Patientinnen um 1 Punkt).

Wird der ACR-Typ unter den verschiedenen Therapieregimen betrachtet, so erhöhte sich bei 5 Patientinnen in der Activelle® - Gruppe der ACR-Typ (bei 3 Patientinnen einseitig und bei 2 Patientinnen beidseitig). Bei 11 Patientinnen blieb der ACR-Wert konstant.

In der Tibolon - Gruppe nahm der ACR-Typ in 1 Fall um 1 Punkt ab, bei 5 Patientinnen nahm der ACR-Typ zu (bei 1 Patientin einseitig und bei 4 Patientinnen beidseitig). Bei 10 Patientinnen blieb der ACR-Wert gleich.

Werden rechte und linke Brustseite miteinander verglichen, so veränderte sich im Gesamtkollektiv der ACR-Typ der linken Seite bei 24 Patientinnen nicht, bei 1 Patientin nahm der ACR-Typ um 1 Punkt (keine Patientin der Activelle® - Gruppe, 1 Patientin der Tibolon - Gruppe) ab und bei 7 Patientinnen (2 Patientinnen der Activelle® - Gruppe, 5 Patientinnen der Tibolon - Gruppe) nahm der ACR-Typ um 1 Punkt zu. Im Gesamtkollektiv der rechten Seite blieb der ACR - Wert bei 23 Patientinnen gleich, bei 9 Patientinnen stieg der ACR - Wert um 1 Punkt. Werden die unterschiedlichen Therapieregime verglichen, so blieb der ACR - Wert in der Activelle® - Gruppe bei 11 Patientinnen und in der Tibolon - Gruppe bei 12 Patientinnen gleich. Bei 5 Patientinnen der Activelle® - Gruppe und bei 4 Patientinnen Tibolon - Gruppe nahm der ACR - Wert um 1 Punkt zu.

Bei der geringen Fallzahl macht sich ein einziger Ausreißer schon spürbar bemerkbar, so dass die eine Patientin aus der Tibolon - Gruppe, bei welcher auf der linken Seite, also nur einseitig, eine Abnahme der Brustdichte unter Therapie auftrat, den Gesamtwert relativ stark verändert. Diese Abnahme der Brustdichte kann auch als ein Artefakt gewertet werden.

Dennoch kann gesagt werden, dass bei rund 30% der Patientinnen eine Zunahme der Brustdichte unter Therapie um einen Punkt absolut im ACR-Wertesystem auftrat. Diese Zunahme ist in beiden Medikamentengruppen signifikant.

Unter Therapie scheint sich der ACR-Wert rechts, links und insgesamt zu erhöhen, zwischen 5 und 13%, und zwar für die Tibolon - Gruppe etwas stärker als für die Activelle® - Gruppe. In beiden Gruppen ist dieser Anstieg selbst bei den kleinen Fallzahlen signifikant.

2. Gibt es einen Zusammenhang der Veränderung in Hinblick auf den ACR-Ausgangswert?

ACR at baseline	E2/NETA (N=16)		Tibolon (N=16)		Gesamt (N=32)	
	N	%	N	%	N	%
1-2	8	<b>50,0</b>	11	<b>68,8</b>	19	59,4
3-4	8	<b>50,0</b>	5	<b>31,3</b>	13	40,6
Gesamt	16	100,0	16	100,0	32	100,0

Tabelle 16: ACR Baseline grouped

Ein Chi<sup>2</sup>-Test, auch nach der Fischer-Exakt-Methode für kleine Fallzahlen zeigt, dass keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen beiden Medikamentengruppen bestanden, auch wenn numerisch gesehen die Tibolon - Gruppe in fast 20% der Fälle niedrigere Ausgangswerte aufwies als die Activelle® - Gruppe ( $\chi^2=0,289$ ;  $p=0,473$ ).

Baseline ACR value	E2/NETA (N=16)				Tibolon (N=16)				Gesamt (N=32)			
	1-2		3-4		1-2		3-4		1-2		3-4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
No change of ACR	4	50,0	7	87,5	7	63,6	3	60,0	11	57,9	10	76,9
<b>Increase of ACR</b>	4	<b>50,0</b>	1	<b>12,5</b>	4	<b>36,4</b>	2	<b>40,0</b>	8	<b>42,1</b>	3	<b>23,1</b>
Gesamt	8	100,0	8	100,0	11	100,0	5	100,0	19	100,0	13	100,0

Tabelle 17: Veränderung des ACR in Abhängigkeit von Baseline

Der Chi<sup>2</sup>-Test mit Fischer-Exakt-Methode für kleine Fallzahlen ergibt auch keine signifikanten Verteilungsunterschiede für eine Veränderung des ACR-Wertes durch die Therapie in Abhängigkeit von dem ACR-Ausgangswert ( $\chi^2=2,62$ ;  $p=0,282$ ). Die Verteilungsunterschiede der Tibolon - Gruppe sind geringer ( $\chi^2=0,019$ ;  $p=1$ ).

Trennt man nicht nach Medikamenten-Gruppe, so ergeben sich auch keine signifikanten Verteilungsunterschiede ( $\chi^2=1,23$ ;  $p=0,450$ ).

Bei diesen kleinen Fallzahlen und der mehrfachen Bildung von Untergruppen sind signifikante Verteilungsunterschiede auch nicht zu erwarten; dies bedeutet jedoch nicht, dass unter Umständen bei einer größeren Fallzahl durchaus Effekte nachweisbar wären.

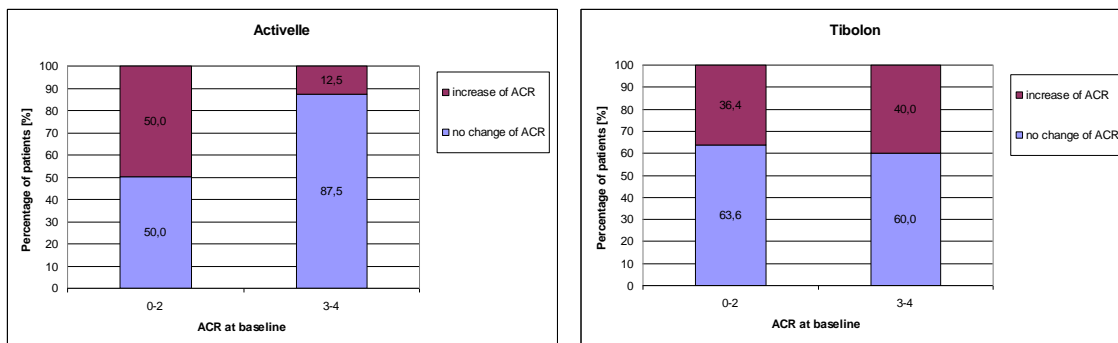


Abbildung 23: Veränderung des ACR abhängig von Therapie und Baseline

Die Antwort auf die Frage, ob sich rechte und linke Seite signifikant voneinander unterscheiden, ergibt, dass interessanterweise in der Tibolon - Gruppe keinerlei signifikante Unterschiede zwischen rechter und linker Seite (Baseline und 24 Monate) auftraten, in der Activelle® -Gruppe aber sehr wohl. Dies liegt daran, dass sich in der Tibolon - Gruppe die Unterschiede im Mittel zufällig aufheben, in der Activelle® - Gruppe jedoch nicht; ggf. ein Artefakt der kleinen Fallzahlen.

#### 7.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir erhielten die Daten von insgesamt 32 Patientinnen, die jeweils zu 16 Patientinnen auf zwei unterschiedliche Studienarme verteilt wurden und somit mit zwei verschiedenen Hormonersatztherapieschemata (Tibolon - Gruppe / Activelle® - Gruppe) in einem 24-monatigen Intervall behandelt wurden.

Die Studie selbst wurde doppelblind konzipiert und randomisiert.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Beide Gruppen waren in Bezug auf die verschiedenen Variablen wie Alter, Größe, Gewicht, Body Mass Index, Alter bei Menarche und Alter bei Menopause und Raucherstatus statistisch gesehen gleich verteilt.

Der ACR-Typ änderte sich jedoch in beiden Gruppen. Es gab 1 Patientin mit einem niedrigeren ACR-Score in der Tibolon - Gruppe nach 24 Monaten. Bei 5 Patientinnen

jeder Gruppe wurde ein höherer ACR-Score nach Ende der Studienperiode von 2 Jahren festgestellt. Der Anstieg der Brustdichte war in der Tibolon - Gruppe ausgeprägter. 4 Patientinnen hatten am Ende eine Erhöhung um einen Punkt der Skala, während in der Activelle® - Gruppe nur 2 Patientinnen einen Anstieg von einem Skalapunkt aufwiesen. Bei 10 Patientinnen der Tibolon - Gruppe und 11 Patientinnen der Activelle® - Gruppe wurden keine Veränderungen in Bezug auf den ACR-Score gemessen. Der Anstieg des ACR-Typ in beiden Gruppen ist statistisch signifikant.

## 8. Diskussion

Erschreckend ist, dass es in den letzten Jahren besonders in den westlichen Ländern zu einer steigenden Mammakarzinom-Inzidenz gekommen ist. Die Ursachen werden in der Literatur kontrovers diskutiert und können offensichtlich sehr vielfältig sein. Neben verschiedenen endogenen und exogenen Einflüssen spielt das familiäre Mammakarzinom mit ca. 5% eine eher untergeordnete Rolle.

Es besteht ein großes gesellschaftliches und wissenschaftliches Interesse neue Prädiktoren in der Brustkrebsfrüherkennung zu charakterisieren.

In den letzten Jahren ist die Zahl von Veröffentlichungen sprunghaft angestiegen, in denen der Brustdichte unter den Brustkrebs-Risikofaktoren eine bedeutende Stellung eingeräumt wird.

Diese Studien haben gezeigt, dass eine hohe Brustdichte mit einem deutlich erhöhten Brustkrebsrisiko einhergeht. <sup>(27), (81), (179)</sup>

Die Brustdichte ist damit als neuer Prädiktor für das Mammakarzinomrisiko in den Vordergrund getreten und stellt einen spezialisierten und starken Risikofaktor dar.

In den meisten Studien wird eine hohe Brustdichte als unabhängiger Risikofaktor dargestellt. Oft ist sie jedoch auch mit mehreren anderen Risikofaktoren wie Hormontherapie, Body Mass Index, dem Alter, der Zahl der Schwangerschaften und dem Menopausenstatus assoziiert.

Genetische Faktoren können mit einer hohen Brustdichte und dem Mammakarzinomrisiko korrelieren. <sup>(169)</sup>

Die Brustdichte kann durch endogene und exogene Faktoren beeinflusst werden:

Zu endogenen Faktoren gehören natürliche Einflüsse wie der Menstruationszyklus, die Gravidität und Laktation, das Lebensalter und der Body Mass Index und zu exogenen Einflüssen eine HT mit Östrogenen, Östrogenen-Gestagenen und Tibolon.

Ziel ist es, die Brustdichte als Risikomarker für Brustkrebsfrüherkennung zu nutzen.

Im Rahmen des bundesweit etablierten qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings, aber auch im Rahmen der kurativen Mammographie gelingt es durch den Einsatz digitaler Bildbearbeitung und computerbasierter Algorithmen immer besser, die Brustdichte zu bestimmen.

Durch Doppelbefundungen von mindestens 2 geschulten Untersuchern wird die Brustdichte nach internationalen Richtlinien - den American College of Radiology Standards (ACR) – festgelegt.

Vollautomatische Messmethoden der Brustdichte sind in Entwicklung, sind aber heute noch nicht standardisiert anwendbar. Studien haben gezeigt, dass sie den visuellen Einstufungen nach ACR durch die Befundung von 2 unabhängigen Ärzten mit einer 25%igen Variabilität entsprechen. Hier liegt aber noch großer Forschungsbedarf, um diese Methoden breitflächig in der mammographischen Diagnostik anzuwenden.

Die Einteilung in unterschiedliche Dichtegruppen gibt dem Untersucher eine Gesamtbeurteilung der strahlenabschwächenden Gewebe der Brust wieder. Dadurch wird dem Kliniker angezeigt, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Läsion durch überlagertes Gewebe maskiert wird. <sup>(59)</sup>

Die Gewebedichte gibt somit eine Aussage zur diagnostischen Sicherheit der Mammographie und ist in jedem Befund zu beschreiben.

Ziel unserer Studie war, zu klären, ob es unter zwei in der ärztlichen Praxis häufig eingesetzten Hormontherapien zu einer signifikanten Veränderung der Brustdichte gekommen ist.

In der Studie wurde die Brustdichte vor einer Hormontherapie mit ActiVelle® und Tibolon mit der Dichte nach 24 Monaten verglichen.



Das Ziel war festzustellen,

- ob es zu einer Veränderung der Brustdichte unter Therapie unabhängig vom Medikament gekommen ist,
- ob eine Veränderung der Brustdichte von dem Therapieregime abhängig ist,
- ob eine Veränderung des ACR-Typ zum Ausgangswert zu beschreiben ist.

In unserer Studie wurden alle Variablen statistisch ausgewertet. In beiden Hormontherapie-Gruppen waren die grundlegenden Parameter wie Alter, Größe, Gewicht, BMI, Alter bei Menarche, Menopausenstatus und Brustdichte-Typ nach ACR-Typ bei Therapiebeginn normal statistisch verteilt.

Zu Beginn unserer Studie war das Durchschnittsalter in beiden Therapie-Gruppen etwa 57 Jahre. Es lag damit ca. 7 Jahre über dem durchschnittlichen Menopausenalter. Der Einfluss durch endogene Hormone kann daher als niedrig angesehen werden.

Der BMI wurde im Mittel mit 25,8 gemessen und die Menarche trat im Durchschnitt mit 13,6 Jahren ein. Ca. ein Drittel der Patientinnen waren Raucherinnen.

Die beobachteten Frauen zeigten im Durchschnitt eine Brustdichte vom Typ ACR 2.

Unter beiden Therapieregimen kam es bei ca. 30% der Frauen nach 24 Monaten zu einem Anstieg der Brustdichte (31,3% der Frauen in der Activelle®- und 31,3% in der Tibolon - Gruppe). Dies entspricht Ergebnissen früherer Studien. <sup>(100)</sup>

Die Erhöhung der Brustdichte in der Activelle® - Gruppe entsprach den Ergebnissen früherer Studien und lag bei uns zwischen 5,2 und 12,7% (Mittel 8,9%). <sup>(32), (110), (162)</sup>

Bisher stellte Tibolon in der Behandlung klimakterischer Beschwerden bei postmenopausalen Patienten eine gute Alternative gegenüber einer Östrogen-Gestagen-Therapie dar. Der Vorteil bestand nach bisheriger Studienlage insbesondere darin, dass es unter Tibolon zu keiner signifikanten Zunahme der Brustdichte unter der Therapie gekommen war. Das hatte in der Vergangenheit zur Folge, dass insbesondere Frauen mit einem erhöhten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (z.B. familiäre Mammakarzinombelastung) bevorzugt mit Tibolon behandelt wurden.

Studien die unserem Studiendesign in grundlegenden Parametern wie Alter, BMI, und Menopausenstatus gleich waren, berichten über eine Zunahme der Brustdichte, die zwischen 6 bis 10% lag.

In unserer Studie kam es unter Tibolon zu einer Zunahme der Brustdichte von 12,1%. Die deutlichere Zunahme der Brustdichte in unserer Studie kann durch eine längere Behandlungsdauer von 24 Monaten verursacht sein. Alle anderen Studien hatten einen Behandlungszeitraum zwischen 6<sup>(110)</sup> und 12<sup>(33), (35)</sup> Monaten.

Langzeitstudien mit größerer Anzahl von Frauen und längerer Therapiedauer, die die Zunahme der Brustdichte unter längerer Einnahme von Tibolon beweisen, wurden noch nicht durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl unserer Patientinnen ist jedoch auch ein statistischer Artefakt möglich.

Zusammenfassend kann mit unserer prospektiven, offen randomisierten, monozentrischen Studie postuliert werden, dass es sowohl unter ActiVelle® als auch Tibolon im Verlauf der Therapie zu einer Erhöhung der Brustdichte kommen kann. Die Zunahme der Brustdichte unter Tibolon weicht von bisherigen Ergebnissen anderer Studien ab.

Obwohl es sich um eine geringe Patientenzahl handelt, kann bei beiden Medikamenten eine statistische Signifikanz zum Ausgangswert nach 24 Monaten nachgewiesen werden.

Ob die längere Einnahmedauer von Tibolon in unserer Studie auch zu einer Steigerung der Anzahl von Frauen geführt hätte, die an einem Mammakarzinom erkranken, wurde nicht geprüft. Sicher kann die geringe Anzahl der von uns untersuchten Frauen dazu nicht herangezogen werden.

Dies sollte durch Längsschnittstudien mit großen Patientenzahlen und langer Behandlungs- und Überwachungsdauer Gegenstand zukünftiger Studienarbeit sein.

## 9. Zusammenfassung

Studien haben gezeigt, dass die Brustdichte mit dem Brustkrebsrisiko in Zusammenhang steht.

Die Brustdichte ist ein spezialisierter und starker Prädiktor zur Abschätzung des Brustkrebsrisikos.

Die Weiterentwicklung der Mammographietechnik durch digitale Bildverarbeitung, wodurch die Brustdichte immer besser klassifiziert werden kann, und die Implementierung sozialer Netzwerke führt zu einem großen gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Fortschritt in der Brustkrebsfrüherkennung.

Gegenstand unserer Studie war zu prüfen, ob sich der ACR-Typ bei postmenopausalen Frauen unter zwei häufig in der Praxis eingesetzten Hormontherapien nach einer Behandlungszeit von 24 Monaten veränderte, ob eine Veränderung des ACR-Typ vom verwendeten Medikament abhängig war und ob eine Veränderung zum Ausgangswert nachgewiesen werden konnte.

Die Studie wurde doppelblind, offen randomisiert und monozentrisch nach GCP-Standards durchgeführt.

Zum Einsatz kamen Activelle® und Tibolon.

Activelle® ist ein kombiniert-kontinuierliches Östrogen-Gestagen-Präparat. Es besteht aus 1 mg Estradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA).

Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate führen zu einer deutlicheren Dichtezunahme des Mammaparenchyms als reine Östrogene.

Die Beeinflussung der Brustdichte findet auf pathophysiologischer Ebene statt. Es kommt zu Änderungen in endogenem Kollagen, Epithelzellen und im Fettgewebe. Die Sensitivität der Mammographie kann dadurch eingeschränkt werden.

Tibolon ist ein Vertreter der Substanzklasse STEAR und wird nach seiner Metabolisierung in 3 aktive Metaboliten umgewandelt, die östrogene, gestagene und androgene Eigenschaften aufweisen. Eine Proliferation des Brustdrüsengewebes findet dadurch nicht statt.

Klinische und experimentelle Studien beschreiben, dass Tibolon zu keiner signifikanten Zunahme der Brustdichte führt. Die Aussage der Mammographie wird daher nicht eingeschränkt.

In unserer Studie wurde bei 32 Frauen die Brustdichte vor Einnahme von Activelle® und Tibolon (Baseline) und nach 24 Monaten Anwendungsdauer gemessen.

Die Beurteilung der Brustdichte fand durch 2 unabhängige Ärzte statt. Die Einteilung der Brustdichte erfolgte nach ACR-Typ.

Alle Variablen in unserer Studie wurden statistisch ausgewertet.

Grundlegende Parameter in beiden Hormonregimen waren Alter, Größe, Gewicht, BMI, Alter bei Menarche, Menopausenstatus, Nikotinabusus und ACR-Typ.

Alle Parameter waren statistisch normal verteilt. Es gab zu Beginn der Studie keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

Die Teilnehmerinnen waren zu Beginn der Studie durchschnittlich 57 Jahre alt.

Das Alter lag ca. 7 Jahre hinter dem bekannten durchschnittlichen Menopausenalter.

Der Einfluss durch endogene Hormone kann daher als niedrig angesehen werden.

Der BMI wurde im Mittel mit 25,8 gemessen, die Menarche trat im Durchschnitt mit 13,6 Jahren ein und der durchschnittliche ACR-Typ lag bei allen Frauen bei II. Etwa ein Drittel der Patientinnen waren Raucherinnen.

Nach 24 Monaten Hormontherapie gab es unter beiden Therapieregimen bei etwa 30% der Frauen einen Anstieg der Brustdichte (31,3% in der Activelle®- und 31,3% in der Tibolon-Gruppe).

Bezogen auf die unterschiedlichen Hormontherapien zeigte sich eine Zunahme der Brustdichte unter Activelle® zwischen 5,2 und 12,7% (Mittel 8,9%) und entsprach den Ergebnissen bisheriger Literatur.

Unter Tibolon nahm die Brustdichte um 12,1% zu. Nach bisherigen Studien erhöht Tibolon die mammographische Brustdichte signifikant weniger als eine klassische Hormontherapie.

Der Anstieg der Brustdichte in unserer Studie war in beiden Gruppen signifikant.

Als Ursache für die Zunahme der Brustdichte unter Tibolon in unserer Studie kann ein längeres Studienprotokoll (24 Monate) gegenüber den bisherigen Veröffentlichungen (6 und 12 Monate) diskutiert werden.

Tibolon stellt eine Alternative zu einer klassischen Hormontherapie im Rahmen der Therapie klimakterischer Beschwerden postklimakterischer Frauen dar. Der Vorteil bestand nach bisheriger Studienlage insbesondere darin, dass es unter Tibolon zu keiner signifikanten Zunahme der Brustdichte unter der Therapie gekommen war. Die Sensitivität der Mammographie wurde dadurch nicht eingeschränkt. Deshalb wurden besonders Frauen mit gesteigertem Mammakarzinomrisiko (familiäres Mammakarzinom; Frauen, die selbst an einem Mammakarzinom erkrankt sind) in den

letzten Jahren bevorzugt mit Tibolon behandelt. Besondere Bedenken bestehen jedoch gegenüber einer Tibolon-Therapie nach der Veröffentlichung der LIBERATE-Studie, die auf Grund verstärkten Auftretens von Mammakarzinomrezidiven vorzeitig abgebrochen wurde.

In unseren Studienergebnissen sehen wir bei gesunden Frauen, dass es unter längerer Einnahme von Tibolon zu einer signifikanten Erhöhung der Brustdichte gekommen ist. Ob dies auch zu einer Steigerung der Anzahl von Frauen geführt hätte, die an einem Mammakarzinom erkranken, war nicht Gegenstand unserer Arbeit. Sicher kann die geringe Anzahl der von uns untersuchten Frauen dazu nicht herangezogen werden.

Es sind Langzeitstudien mit größeren Patientenzahlen und längeren Therapiedauern nötig, um eine Brustdichteveränderung unter den angewandten Hormontherapieregimen zu prüfen, um ein damit verbundenes Mammakarzinomrisiko besser abschätzen zu können. Besonders muss das Brustkrebsrisiko durch eine mögliche Zunahme der Brustdichte bei Langzeitanwendung von Tibolon neu bewertet werden.

Dazu bedarf es einer noch genaueren Messung der Brustdichte.

Die subjektive Einschätzung der mammographischen Dichte durch 2 unabhängige Untersucher kann in den nächsten Jahren durch die Verbesserung der mammographischen Technik und durch vollautomatische präzise Brustdichtemessungen ersetzt werden. Hier besteht noch großer Forschungsbedarf.

#### 10. Englische Zusammenfassung

Studies have shown that breast density is related to the risk of breast cancer in women. Mammography technology with digital image processing to measure breast density can always be improved, and with the implementation of social networks leads to a great social and scientific progress in the early detection of breast cancer.

The subject of our study was to examine changes in the ACR-Score in women under two frequently used hormonal therapies after a 24 month treatment. The other objectives were to examine whether the ACR change depends on the hormonal treatment and whether the ACR-Score change depends on the baseline value.

In our study, breast density was measured before (baseline) taking either of the hormonal therapies Activelle® and Tibolon, and after 24 months of continuous use by 32 women.

Activelle® is a continuous-combined estrogen-progestogen preparation. It consists of 1 mg estradiol (E2) and 0.5 mg norethisterone acetate (NETA). Estrogen-progestin combination drugs lead to an appreciable increase in density of mammary parenchymal cells compared with pure estrogens. The influence of breast density takes place on a pathophysiological level. There is a change in endogenous collagen, epithelial cells and adipose tissue. Therefore the sensitivity of mammography can be limited.

Tibolon is a representative of the class of substance STEAR (selective tissue estrogenic activity regulator) and is converted by its metabolism to 3 active metabolites that have estrogenic, progestogenic and androgenic characteristics. As a result a proliferation of mammary gland tissue does not take place. Clinical and experimental studies describe that Tibolon leads to no significant increase in breast density. The statement of mammography is therefore not impeded.

The assessment of breast density was made by two independent physicians. The classification of breast density was carried out according to ACR type.

All variables in our study were statistically evaluated. Basic parameters were age, height, weight, BMI, age at menarche, menopausal status, smoking and ACR type. All parameters were statistically distributed normally. There were no significant differences between the groups at the beginning of the study.

The average age of the subjects was about 7 years below the known average menopause age. The influence of endogenous hormones may therefore be regarded as low. The BMI was measured with an average of 25.8, menarche occurred on average at 13.6 years of age and the average ACR-type was II. Approximately one-third of the patients were smokers.

After 24 months of hormone therapy, approximately 30% of women showed an increase in breast density under each treatment regime (31.3% in the Activelle®- and 31.3% in the Tibolon group).

We see an increase in breast density among patients undergoing Activelle® hormone therapy between 5.2 to 12.7% (mean 8.9%). This corresponds to the results of previous literature.

Under Tibolon breast density increases by 12.1%. According to previous studies Tibolon increases mammographic breast density significantly less than a traditional hormone therapy. The increase in breast density in our study was significant in both groups.

Our use of a longer study protocol (24 months) compared to previous publications (6 and 12 months) may be a cause for the observed increase in breast density among Tibolon in our study.

Tibolon represents an alternative to traditional hormone therapy during treatment of climacteric complaints of postmenopausal women. According to previous studies the advantage of Tibolon was the fact that it did not cause to a significant increase in breast density during treatment. The sensitivity of mammography was not restricted. Therefore, in recent years, women with increased breast cancer risk (familial breast cancer, women who are themselves suffering from breast cancer) were preferably treated with Tibolon. However, particular concerns exist over Tibolon therapy after the publication of the LIBERATE trial, which was terminated early due to increased incidence of breast cancer recurrences.

In our study results, we see in healthy women a significant increase in breast density under prolonged intake of Tibolon. Whether this would have led to an increase in the number of women who develop breast cancer, has not been tested in the small number of women in our study.

Long-term studies with larger numbers of patients and longer treatment durations are needed to prove a breast density change under the applied hormone therapy regimens to estimate an associated breast cancer risk better. Breast cancer risk by a possible increase in breast density during long-term use of Tibolon needs to be reassessed particularly.

A more accurate, objective measurement of breast density is needed. The subjective assessment of mammographic density by 2 independent observers may be replaced in the next few years by improving the technology to assess mammographic breast density by fully automatic precise measurements. There is still a great need for research.

## 11. Abkürzungen

ACR	American College of Radiology
ACTIVELLE®	1 mg Östradiol + 0,5 mg Norethisteronacetat
AHR	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
ASR	Altersstandardisierte Raten
BIRADS	Illustrated Breast Imaging Reporting and Data Systems
BMI	Body Mass Index
ccHT	Kontinuierlich kombinierte Hormontherapie
CEE	Konjugierte-equine Östrogene
CI	Confidence Intervall
CIS	Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E2	17β-Östradiol
E3	Östradiolvalerat
EbM	evidenzbasierte Medizin
EMF	elektrische und magnetische Felder
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ER	Östrogenrezeptor
ET	Östrogenmonotherapie
HDL	High-density-lipoproteins
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HR	Hazard Ratio
HT	Hormontherapie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density-lipoproteins
LH	Luteinisierendes Hormon
LIBERATE	The Livial Intervention Following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints Study
LIFT	The long term intervention on fractures with tibolone Study
MPA	Medoxyprogesteronacetat
MR	Melatoninrezeptor
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NCI	National Cancer Institute



NETA	Norethisteronacetat
NHS	Nurses` Health Study
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Programme
NTP	National Toxicology Program
OR	Odds-Ratio
PAK	polycystische aromatische Kohlenwasserstoffe
PAP	Zytologischer Abstrich nach Papanicolau
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PGMI	Klassifikationssystem für Qualität von Mammagraphieaufnahmen
PR	Progesteronrezeptor
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI	Region of interest
RöV	Röntgenverordnung
RR	Blutdruck
scHT	Sequentiell kombinierte Hormontherapie
THEBES	Tibolone Histology on the Endometrium and Breast Endpoints Study
VTE	Venöse Thrombembolien
WHI	Women`s Health Initiative

## 12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von (17 $\beta$ -) Östradiol .....	7
Abbildung 2: Strukturformel von Östron .....	8
Abbildung 3: Strukturformel von Östriol (-3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ ).....	8
Abbildung 4: Strukturformel von Progesteron .....	12
Abbildung 5: Entwicklung von Inzidenz und mittlerem Erkrankungsalter; seit 1980 hat sich die Zahl der Neuerkrankungen etwa verdoppelt <sup>(170)</sup> .....	25
Abbildung 6: Veränderung der prozentualen Prävalenz (1990-2004) <sup>(170)</sup> .....	26
Abbildung 7: Hypothetische Mechanismen über die Östrogene, wie ein Mammakarzinom ausgelöst werden kann - Tumorpromotion <sup>(73)</sup> .....	32
Abbildung 8: Zeitraum einer Tumorentstehung zwischen dem oder den karzinogenen Primärereignissen, der präkanzerösen Phase und etwa zehn Jahren, der sich anschließenden klinisch nicht detektierbaren Wachstumsphase und weiteren zehn Jahren bis zum klinisch manifesten Karzinom <sup>(186)</sup> .....	33
Abbildung 9: Hypothetische Mechanismen über die Östrogene, wie ein Mammakarzinom ausgelöst werden kann – Tumorinitiation <sup>(194)</sup> .....	34
Abbildung 10: Darstellung der Anatomie der weiblichen Mamma <sup>(60)</sup> .....	43
Abbildung 11: Röntgenmorphologisches Erscheinungsbild anatomischer Strukturen der weiblichen Brust <sup>(60)</sup> .....	44
Abbildung 12: Dichteveränderung prä- (oben) und postmenopausal (unten) <sup>(140)</sup> .....	47
Abbildung 13: Dichteveränderung vor (oben) und nach (unten) Gewichtsverlust <sup>(60)</sup> ...	48
Abbildung 14: Dichtezunahme vor (oben) und nach (unten) Hormoneinnahme <sup>(60)</sup> .....	51
Abbildung 15: 3D- Darstellung des Brustdrüsengewebeanteils ® Uni Stuttgart.....	59
Abbildung 16: Abbildung verschiedener Parenchymtypen (ACR TYP I-IV) .....	73
Abbildung 17: Altersverteilung der Frauen in Jahren .....	76
Abbildung 18: Gewicht der Frauen in Kilogramm.....	77
Abbildung 19: BMI der Frauen zu Studienbeginn .....	77
Abbildung 20: Graphische Darstellung des BMI aller Studienteilnehmerinnen.....	78
Abbildung 21: Veränderung des ACR unter Therapie in Prozent von Baseline.....	79
Abbildung 22: Veränderung des ACR unter Therapie in Prozent von Baseline.....	81
Abbildung 23: Veränderung des ACR abhängig von Therapie und Baseline.....	84

## 13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Für die Hormonsubstitution empfohlene Dosierung der Östrogene <sup>(176)</sup> .....	11
Tabelle 2: Gestagene und deren Transformationsdosis <sup>(176)</sup> .....	13

Tabelle 3: Klassisch relevante Effekte der Gestagene <sup>(176)</sup> .....	14
Tabelle 4: Partialwirkung von Progesteron und synthetischen Gestagenen <sup>(176)</sup> .....	15
Tabelle 5: Für die Hormonsubstitution empfohlene Dosierung der Gestagene <sup>(176)</sup> .....	16
Tabelle 6: Absolute und altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich (Auswahl) <sup>(14), (145), (187), (188), (190), (191)</sup> .....	24
Tabelle 7: Bekannte Risikofaktoren, die an der Entstehung eines Mammakarzinoms beteiligt sein können <sup>(6), (19), (189)</sup> .....	27
Tabelle 8: BIRADS-Klassifikation.....	70
Tabelle 9: Unterscheidung verschiedener Parenchymtypen gemäß ACR (American College of Radiology) und Einschätzung der diagnostischen Sicherheit .....	72
Tabelle 10: Vergleich der Klassifikationssysteme für die mammographische Dichte <sup>(18)</sup> .....	73
Tabelle 11: Basisdaten vor Therapiestart nach Medikamentengruppe.....	75
Tabelle 12: Verteilung der Frauen in Altersgruppen - gesamt .....	76
Tabelle 13: Veränderung des ACR unter Therapie nach 24 Monaten unabhängig vom Therapiemedikament.....	79
Tabelle 14: Veränderung des ACR unter Therapie nach 24 Monaten abhängig vom Therapiemedikament (Messung der Parameter (ACR) bei Baseline und nach 24 Monaten) .....	80
Tabelle 15: Verteilung der absoluten Veränderung des ACR-Wertes unter ActiVelle® und Tibolon .....	81
Tabelle 16: ACR Baseline grouped .....	83
Tabelle 17: Veränderung des ACR in Abhängigkeit von Baseline .....	83

## 14. Literaturverzeichnis

- (1) Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF: Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 167 (2007), S. 2091-2102.
- (2) Albert, U.-S.: Stufe -3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland; 1. Aktualisierung (2008), S. 68-81.
- (3) American College of Radiology: The ACR breast imaging reporting and data system BIRADS<sup>(R)</sup>. 4<sup>th</sup> ed. Reston, VA (2003)
- (4) Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al.: Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13 (2012), S. 476-486.
- (5) Anway MD et al.: Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308 (2005), S. 1466–1469.
- (6) Armstrong K, Eisen A, Weber B: Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 342 (2000), S. 564-571.
- (7) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneimittelverordnung in der Praxis. 1. Auflage (2003)
- (8) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Eine Behandlung mit Tibolon erhöht das Risiko eines Mammakarzinom-Rezidivs; Drug Safety Mail 2009-060 (2009)
- (9) Baker D: In utero programming of chronic disease. *Cli Sci* 95 (1998), S. 115–128.
- (10) Barrett-Connor E, Grady D: Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annual Review of Public Health* Vol. 19 (1998), S. 55-72.
- (11) Bartsch, C, Bartsch, H, Jain AK, Laumas KR, Wetterberg L. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm* 52 (1981), S. 269-279.
- (12) Beckermann MJ: Was in der Praxis heute zählt – postmenopausale Therapie mit und ohne Hormone. *Deutsches Ärzteblatt* 33-34 (2012), A1702

- (13) Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement in the Million Women Study. *Lancet* 369(9574) (2007), S. 1703-1710.
- (14) Birkhäuser M, Braendle W, Kiesel L, Kuhl H, Neulen J, Thaler CJ: Kardiovaskuläres und karzinogenes Risiko der HRT und Niedrigdosierungen. *Frauenarzt* 48 (2007), S. 559-560.
- (15) Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B, Mück AO, Neulen J, Thaler C, Wiegratz I, Wildt L: 10 Jahre nach Womens` Health Initiative (WHI) – was haben wir gelernt? *Frauenarzt* 4/13 (2013), S. 346-357.
- (16) Blumberg B: New modes of action for endocrine disrupting chemicals. *Molecular Endocrinol* 20 (2006), S. 475–482.
- (17) Bock K, Hadji P, Duda V, Jackisch C, Wagner U: Drüsenkörperdichte und Mammakarzinomrisiko unter HRT. *Zentralbl Gynakol* 127 (2005), S. 217-221.
- (18) Bock K, Hadji P, Duda V, Weidner A, Jackisch C, Wagner U: HRT und mammographische Dichte. *Frauenarzt* 3/43 (2004), S. 223
- (19) Boyd NF, Rommens JM, Vogt K et al.: Mammography breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 6 (2005), S. 798-808.
- (20) Boyd NF, Martin LJ, Stone J et al.: A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (2002), S. 1048-1053.
- (21) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al.: Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 356 (2007), S. 227-236.
- (22) 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* 3 (2001), S. 314-321.
- (23) Braga C, Negri E, LaVeccia C, Filiberti R, Franceschi S: Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 5 (1996), S. 159-164.
- (24) Brandlow HL, Sepkovic W: Steroids as procarcinogenic agents. *Ann NY Acad Sci* 1028 (2004), S. 216-232.
- (25) Briggs MH, Briggs M: Pharmacology of hormonal contraceptives. In: Shearman RP (ed) *Clinical reproductive endocrinology*. Churchill Livingstone, Edingburgh, (1985), S. 656.
- (26) Bush TL: The epidemiology of cardio-vascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 592 (1990), S. 263-271.

- (27) Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al.: Mammographic features and breast cancer risk: Effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 87 (1995), S. 1622–1629.
- (28) Campos H, Sacks FM, Walsh BW et al.: Differential effects of estrogen on low-density lipoprotein subclasses in healthy postmenopausal women. *Metabolism* 42 (1993), S. 1153.
- (29) Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 336(7655) (2008), S. 1227-1231.
- (30) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR et al.: Women`s Health Initiative Investigators: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women`s Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290 (2003), S. 1729-1738.
- (31) Chen JH, Nie JH, Bahri S, et al.: Decrease in breast density in the contralateral normal breast of patients receiving neoadjuvant chemotherapy: MR imaging evaluation. *Radiology* 255 (2010), S. 44-52.
- (32) Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Panoulis KP et al.: The effects of various regimes of hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 45 (2003), S. 109-118.
- (33) Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Vourtsi AD, Panoulis KP, Kelekis DA, Creatsas GC: Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal woman: a prospective study. *Menopause* 9 (2002), S. 110-116.
- (34) Cil T, Fishell E, Hanna W, et al.: Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer* 115 (2009), S. 5780-5787.
- (35) Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W: Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 40 (2001), S. 159-164.
- (36) Colditz GA, Frazier AL: Models of breast cancer show that risk is set by events of early life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4 (1995), S. 567–571.
- (37) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350 (1997), S. 1047-1059.

- (38) Come SE, Buzdar AU, Ingle JN et al.: Proceedings of the Fourth International Conference on Recent Advances and Future Directions in Endocrine Manipulation of Breast Cancer: conference summary statement. *Clin Cancer* 11 (2005) (Suppl.), S. 861-864.
- (39) Cooper C et al.: Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2 (1999), S. 2-8.
- (40) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert, W, Eastell R: LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 359 (7) (2008), S. 697-708.
- (41) Cuzick J, Warwick J, Pinney E, et al.: Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 (2004), S. 621-628.
- (42) Davis SR: The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 9 (2002), S. 162-170.
- (43) Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 359 (2002), S. 2018.
- (44) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, September (2009), S. 3-4.
- (45) Dören M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W: Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with Tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 75 (2001), S. 554-559.
- (46) Ducote JL, Molloy S: Quantification of breast density with dual energy mammography: an experimental feasibility study. *Med Phys* 37 (2010), S. 793-801.
- (47) Duda V, Schulz-Wendtland R: *Mammadiagnostik*, Springer (2004), S. 12-14.
- (48) Dunn BK, Wickerham DL, Ford LG: Prevention of hormone-related cancers: breast cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005), S. 357-367.
- (49) Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, von der Schulenberg JM: Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause DIMDI. HTA-Bericht 52, (2007)
- (50) Edinburgh Study (1979-1986)

- (51) Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al.: Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *Nat Cancer Inst* 98 (2006), S. 1406-1415.
- (52) Emons G, Gründker C, Hanf V: Sind Estrogene Karzinogene? *Gynäkologe* 36 (2003), S. 182-189.
- (53) Epel ES et al.: Accelerated telomere shortening in response to life stress. *PNAS* 101 (2004), S. 1731–1739.
- (54) Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R et al.: Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 104 (2004), S. 443-451.
- (55) Farmer R: The Million Women Study – is it believable? *Climacteric* 8 (2005), S. 210- 213.
- (56) Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA: Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2005) CD004143.
- (57) Feychting M, Forssén U: Electromagnetic fields and female breast cancer. *Cancer Causes Control* 17 (2006), S. 553-558.
- (58) Fischer U, Hermann KP, Baum F: *Röntgenmammographie* (2003), S. 239-241.
- (59) Fischer U, Helbich Th: *ACR BI-RADS, Deutsche Ausgabe des Breast Imaging and Reporting Data Systems (BI-RADS des American College of Radiology (ACR))*, Thieme (2006), S. 55.
- (60) Fischer U: *Röntgenmammographie* (2003), S. 63-67.
- (61) Fletcher AS, Erbas B, Kavanagh AM: Use of hormone replacement therapy and survival following breast cancer diagnosis. *Breast* 14 (2005), S. 192-200.
- (62) Foth D: Hormontherapie und Krebsentstehung. *Frauenarzt* 5 (2005), S. 394.
- (63) Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al.: Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997), S. 414.
- (64) Gapstur SM, Potter JD, Drinkard C, Folsom AR: Synergistic effect between alcohol and estrogen replacement therapy on risk of breast cancer differs by estrogen/progesterone receptor status in the Iowa Women`s Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4 (4) (1995), S. 313-318.
- (65) Garg P, Kerlikowske K, Subak L, Grady D: Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 92 (1998), S. 472-479



- (66) Garland CF et al.: The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 96 (2006) S. 252–261.
- (67) Girgert R, Hanf V, et al.: Signal transduction of the melatonin receptor MT1 is disrupted in breast cancer cells by electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* (2010), S. 237-245.
- (68) Girgert R, Emons G, et al.: Exposure of mcf-7 breast cancer cells to electromagnetic fields up-regulates the plasminogen activator system. *Int J gynecol Cancer* 19 (2009), S. 334-338.
- (69) Glaser R: Stress associated immune dysregulation and its importance for human health: A personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behaviour Immunity* 19 (2005), S. 3–11.
- (70) Gonzales-Suarez E, Jacob AP, Jones J, Miller R, Roudier-Meyer MP, Erwert R, Pinkas J, Branstetter D, Dougall WC: RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 468 (2010), S. 103-107.
- (71) Gooßen A, Hesse H, Erhard K, Wieberneit N, Maack HI: Vollautomatische, quantitative Schätzung der Brustdichte in der digitalen Mammografie. *Senologie Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* (2011), 8-A57.
- (72) Gooßen A, Hesse HS, Erhard K, Wieberneit N: Brustdichtemessung für spektrale Mammografie. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* (2012), 9-A50.
- (73) Gorski J, Kennedy RD, Hosey AM, Harkin DP: The complex relationship between BRCA1 and ER $\alpha$  in hereditary breast cancer. *Clin Cancer Res* 15 (2009), S. 1514-1518.
- (74) Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al.: Effects of estrogen and estrogen-progesterin on mammographic parenchymal density: Postmenopausal Estrogen/Progesterin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 130 (1999), S. 262–269.
- (75) Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 106 (5) (1999), S. 574-582.
- (76) Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC: Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 346 (2002), S. 340.
- (77) Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, Peiris AN: Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 323 (2002), S. 140-145.

- (78) Haaf T: Epigenetische Reprogrammierung in der Keimbahn und im frühen Embryo: Implikationen für die Reproduktionsmedizin. *J Reproduct Med Endokrinol* 3 (2006), S. 139.
- (79) Hadji P, Göttenauer A: In Zeiten des Wechsels – Orientierung geben. Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft (Kongressbericht) *Frauenarzt* 3 (52) (2011), S. 262-268.
- (80) Hadji P: Möglichkeiten und Grenzen der HRT in der Osteoporoseprävention. *Frauenarzt* 4 (2006), S. 341.
- (81) Harvey JA, Bovbjerg VE: Quantitative assessment of mammographic breast density: Relationship with breast cancer risk. *Radiology* 230 (2004), S. 29–41.
- (82) Haskell CM: Thorax and Unknown Primary – Breast Cancer Treatment. 2<sup>nd</sup> ed. WB Saunders (1985), S. 138.
- (83) Health Insurance Plan Study (HIP-Studie), New York (1973-1986)
- (84) Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbertz SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R: Women`s Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women`s Health Initiative. *Arch Intern Med* 166 (2006), S. 357-365. Erratum in: *Arch Intern Med* 166(7) (2006), S. 759.
- (85) Huber J: Grundlagen der Altersprävention. Verlag Maudrich, Wien (2004), S. 363–364.
- (86) Hulley S, Grady D, Bush T, et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280 (1998), S. 605-613.
- (87) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau (2008), S. 5.
- (88) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. (Aktualisierung 2012), S. 50-51.
- (89) Jordan VC, Ford LG: Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a “new” biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 4 (2011), S. 633- 637.
- (90) Katsouyanni K, Trichopoulou A, Stuver S et al.: Ethanol and breast cancer: an association that may be both confounded and causal. *Int J Cancer* 58 (1994), S. 356-351.

- (91) Kenemans P, Bundred NJ, Foiart JM, Kubista E, von Schoultz B, Simondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW: LIBERAT-Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 10 (2) (2009), S. 135-146.
- (92) Klosterboer HJ: Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 76 (2001), S. 231-238.
- (93) Knight JH, Bernstein L, et al.: Alcohol intake and cigarette smoking and risk of a contralateral breast cancer: The Women`s Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 169 (2009), S. 962-968.
- (94) Koch K: Tibolon: Ähnliche Risiken wie Östrogene. *Deutsches Ärzteblatt*, 102 (19) (2005), A-1321 / B-1109 (C-1049)
- (95) Koh KK, Horne MK 3<sup>rd</sup>, Csako G et al.: Relation of fibrinolytic potentiation by estrogen to coagulation pathway activation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 83 (1999), S. 466.
- (96) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Occult cancer in women with dense breast: detection with screening US – diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 201 (1998), S. 191-199.
- (97) Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T: *Mammakarzinom Interdisziplinär*; Springer-Verlag (2010), S. 12 – 13.
- (98) Kroiss R, Fentiman I, Helmond F et al.: The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 112 (2005), S. 228-233.
- (99) Kuhl H: Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 51 (2005), S. 83-97.
- (100) Kuhl H: Epidemiologie, Mammakarzinom und Hormonersatztherapie. *J Menopause* 4 (2003), S. 6-10.
- (101) Lagiou P et al.: Diet during Pregnancy and levels of maternal pregnancy hormones in relation to the risk of breast cancer in the offspring. *Eur J Cancer Prev* 15 (2006), S. 20–26.
- (102) Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Olsson H, Berglund G: A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* 103 (2003), S. 246-252.

- (103) Lampasona C:– Forschen – Weiterbestimmung der digitalen Mammographie zur Bestimmung der Brustdichte, *Stuttgarter Unikumier* 100 (2) (2007)
- (104) Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S: Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women`s Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 15 (2004), S. 267-275.
- (105) LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD: Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 285 (2001), S. 1489-1499.
- (106) Leidensberger F, Strowitzki T, Ortmann O: *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer 4. Auflage (2009), S. 33-38, 139-140, 201-207.
- (107) Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN: Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer-Res* 56(2) (1996), S. 287-293.
- (108) Lobo RA: Clinical review 27: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 73 (1991), S. 925.
- (109) Lundstöm E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B: Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 181 (1999), S. 348-352.
- (110) Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeld J, von Schoultz B: Effects of Tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 186 (2002), S. 717-722.
- (111) MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V: Oral oestrogen and combined oestrogen/progesteron therapy versus placebo for hot flushes (review). *Cochrane Database of Sytematic Reviews* (4) (2004), CD002978.
- (112) Magliano D, Rogers S, Abramson M, Tonkin A: Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 113 (2006), S. 5-14.
- (113) Maki PM: A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function. *Ann NY Acad Sci* 1052 (2005), S. 182-187.
- (114) Mammakarzinom –Hormonersatztherapie: Tibolon erhöht Rezidivrisiko beim Mammakarzinom. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und –therapie* 6(3) (2009), S. 178-179.

- (115) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M: Women`s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Eng J Med* 349 (2003), S. 523-534.
- (116) Mc Elroy JA, KM, et al.: Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population - based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med* 49 (2007), S. 266-274.
- (117) Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P: Contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *J Clin Oncology* 22 (2004), S. 2328-2335.
- (118) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 266 (1994), S. 66-71.
- (119) Million Women Study – *Lancet* 365 (2005), S. 1543.
- (120) Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362 (2003), S. 419-427.
- (121) Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KI, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women`s Health Initiative (United States) *Cancer Causes Control* 13 (2002), S. 741-751.
- (122) Morobia A, Bernstein M, Heritier S, Khatchatrian N: Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol* 134(9) (1996), S. 918-928.
- (123) Morris EP, Wilson POG, Robinson J et al.: Long-term effects of Tibolon on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 106 (1999), S. 954-959.
- (124) Mück AO, Seeger H: 2-Methoxyestradiol-biology and mechanism of action. *Steroids* 75 (2010), S. 625-631.
- (125) Mück AO: HRT und Herzinfarkte – Prävention bei frühem Beginn nachgewiesen. *Frauenarzt* 47 (2006), S. 421-430.
- (126) Mück AO: Wie ist die Million Women Study zu bewerten? *Frauenarzt* 44 (2003), S. 926-929.
- (127) Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T et al.: Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor  $\alpha$  and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 130 (2007), S. 811.
- (128) National Breast Screening Study (NBSS) (80er Jahre)

- (129) Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaides C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P: Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess* 120 (Summ) (2005), S. 1-6. Review
- (130) Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes *JAMA* 291 (2004), S. 1610-1620.
- (131) New Zealand Guideline Group. Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May (2001); ISBN 0-473-4 471 4185
- (132) Opatrny L, DellAniello S, Assouline S, Suissa S: Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 115 (2008), S. 169-175; discussion 175.
- (133) Ortmann O, Lattrich C: Therapie von Wechseljahresbeschwerden, *Deutsches Ärzteblatt* 109 (17) (2012), S. 316-324.
- (134) Ortmann O: Hormonsubstitution nach Mammakarzinom (2006) *Frauenarzt* 47 (5) (2006), S. 439-441.
- (135) Ortmann O: *Info Onkologie* 6 (2003), S. 295–296.
- (136) Palomba S, Affinito P, Di Carlo C et al.: Long-term administration of Tibolone plus gonadotrophin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass and lipid profile. *Fertil Steril* 72 (1999), S. 889-895.
- (137) Park CC, Rembert J, Chew K, et al.: High mammographic breast density is independent predictor of local but not distant recurrence after lumpectomy and radiotherapy for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 (2009), S. 75-79.
- (138) Pembrey et al.: Sex specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 14 (2006), S. 159–166.
- (139) Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW: Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2008), CD005131.
- (140) Philipps-Universität Marburg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie – Senologie - Direktor Prof. Dr. Mahnken AH
- (141) Pillitere D, Miller M: Researchers search for link between circadian rhythms, breast cancer. *J Ntl Cancer Inst* 92 (2000), S. 686–689.

- (142) Position Statement: Estrogen and progesterone use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 14 (2007), S. 168-182.
- (143) Reid DM, Doughty J, Eastell R, Reid DM, Doughty J, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE: Guidelines for the management of breast cancer treatment induced bone loss: a consensus position statement from a UK expert group. *Cancer Treat Rev* 34 (2008), Suppl 1, S. 3-18.
- (144) Reynolds et al.: Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: Evidence from California teachers study. *J Natl Cancer Inst* 96 (2004), S. 29-37.
- (145) Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, e. V. (2010) *Krebs in Deutschland 2005-2006. Häufigkeiten und Trends.* /. Ausgabe. Berlin
- (146) Robson ME, Chappuis PO, Satagogan J, et al.: A combined analysis of outcome following breast cancer : differences in survival based on BRCA 1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Research* 6 (2003), R8-R17.
- (147) Rogan EG, Badawi AF, Devanesan PP et al.: Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis* 24 (2003), S. 697-702.
- (148) Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, Cahill MA, Seeger H, Mueck AO: Progestagens and membrane initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 15 (2012), S. 467-472.
- (149) Rudel RA, Attfield KR, et al.: Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. (2007) *Cancer* (12 Suppl), S. 2635-2666.
- (150) Russo J et al.: Differentiation of the mammary and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2 (1982), S. 5-73.
- (151) Russo J, Russo I.: Towards a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3 (1994), S. 353-364.
- (152) Russo J, Russo IH: Role of differentiation in the pathogenesis and prevention of breast cancer. *Endocrine Related Cancer* 4 (1997), S. 7-21.

- (153) Sala E, Solomon L, Warren Ret al.: Size, node status and grade of breast tumors: association with mammographic parenchym patterns. *Eur Radiol* 10 (2000), S. 157-161.
- (154) Santen R, Cavalieri E, Rogan E, et al.: Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-dependent, as well as independent genotoxic effects. *Ann NY Acad Sci* 1155 (2009), S. 132-140.
- (155) Santen RJ: Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. *Steroids* 68 (2003), S. 953-964.
- (156) Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283 (2000), S. 485-491.
- (157) Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al.: Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial *BMJ* 345 (2012), e6409
- (158) Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W: In vitro and in vivo estrogenicity of US screens. *Environ Health Perspect* 109 (2009), S. 239-244.
- (159) Schneider HPG: Aktualisierte Empfehlungen der IMS zur postmenopausalen Hormontherapie. *Frauenarzt* 48 (2007), S. 932-935.
- (160) Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, Kenner L, Pospisilik JA, Lee HJ, Hanada R, Joshi PA, Aliprantis A, Glimcher L, Pasparakis M, Khokha R, Ormandy CJ, Widschwendter M, Schett G, Penninger JM: Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature* 468 (2010), S. 98-102.
- (161) Schütz F: Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007) 342.e1-342.e9
- (162) Sendag F, Terek MC, Özsener S, Öztekin K, Bilgin O, Bilgen I, Memis A: Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 76 (2001), S. 445-450.
- (163) Smith CL, O`Malley BW: Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 25 (2004), S. 45-71.
- (164) Sonne-Hansen K, Lykkesfeld AE: Endogenous aromatization of testosterone results in growth stimulation of the human MCF-7 breast cancer cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol* 93 (2005), S. 25-34.



- (165) Speroff L: Tibolone: Its mechanism of action translated into its clinical profile. *Climacteric* 8 (2005) Suppl 2, S. 234.
- (166) Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr: Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: Differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* (2012) Dec 13
- (167) Sterns EE, Zee B: Mammographic density changes in perimenopausal and postmenopausal women: is effect of hormone replacement therapy predictable? *Brest Cancer Res Treat* 59 (2000), S. 125-132.
- (168) Stevens RG, Davis S et al.: Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulfyatoxymelatonin in healthy women. *Epidemiol* 11 (2000), S. 660–665.
- (169) Stone J, Dite GS, Gunasekara A, et al.: The heritability of mammographically dense and nodense breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (2006), S. 612-617.
- (170) Strähler E, Kübler U: Anstieg der Mamma-Ca-Inzidenz seit 50 Jahren: eine neue Herausforderung. (nach RKI - Offizielle Mitteilung des Robert-Koch-Institutes Berlin 2012). *Frauenarzt* 3 (2013), S. 254 – 259.
- (171) The North American Society. Amended report the NAMS advisory panel on postmenopausal hormone therapy. *Menopause* 10 (2003), S. 6-12.
- (172) The Women`s Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women`s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291 (2004), S. 1701-1712.
- (173) Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu „Hormontherapie im Klimakterium“ 2003
- (174) Thomson DJ, Leach MO, Kwan-Lim G, et al.: Assessing the usefulness of a novel MRI-based breast density estimation algorithm in a cohort of women at high genetic risk of breast cancer: the UK MARIBS study. (2009) *Breast Cancer Res* 11: R80
- (175) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al.: Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* (2011) Aug;22(8): 1075-84. Epub 2011 Jun 3
- (176) Uhl Bernhard. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Thieme (2010), S. 527-532.
- (177) Untch M, Beckmann, M, Emons G, Thomssen CH, Kimmig R: Bericht vom San Antonio Breast Cancer Meeting. (2008) SABS-LIBERATE Studie

- (178) Ursin G, Parisky YR, Pike MC et al.: Mammographic density changes during the menstrual cycle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 (2001), S. 141-142.
- (179) Ursin G, Wu AH, Bernstein L, et al.: Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12 (2003), S. 332–338.
- (180) Valdiva I, Campodonico I, Tapia et al.: Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 81 (2004), S. 617-623.
- (181) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: Estrogen therapy and risk of cognitive decline: Results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynaecol* 192 (2005), S. 387-393.
- (182) Waetjen E, Dwyer PL: Estrogen therapy and urinary incontinence: what is the evidence and what do we tell our patients? *Int Urogynecol J* 17 (2006), S. 541-545.
- (183) Wolfe JN: A study of breast parenchyma by mammography in the normal women and those with benign and malignant disease of the breast. *Radiology* 89 (1967), S. 201.
- (184) Wolff MS, Collmann GW, Barrett JC, Huff J: Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36 (1996), S. 573-596.
- (185) World Health Organization (WHO): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843 (1994), S. 1-129.
- (186) Writing Group for the Woman's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Woman's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 (2002), S.321-33.
- (187) [www.aihw.gov.au](http://www.aihw.gov.au) Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books 2010.
- (188) [www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp](http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp) NORDCAN Database (2010)
- (189) [www.envirocancer.cornell.edu/](http://www.envirocancer.cornell.edu/) Program on Breast Cancer and Environmental Risk Factors (BCERF)
- (190) [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl) The Netherland Cancer Registry (2009)

- (191) [www.statistik.at](http://www.statistik.at) Statistik Austria (2010)
- (192) Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinomgenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 354 (2006), S. 270-282.
- (193) Yue W, Santen RJ, Wang J-P, et al.: Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem & Mol Biol* 86 (2003), S. 477-486.
- (194) Yue W, Wang JP, Li Yetal: Tamoxifen versus aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *Clin Cancer Res* 11 (2005), (Suppl.) S. 925-930.

## 15. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Uwe Wagner, Direktor der Klinik für Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg für die Bereitstellung des Themas der Dissertation. Durch sein großes Fachwissen und sein stets offenes Ohr für jegliche Art von Fragen ermöglichte er mir eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und trug wesentlich zum Gelingen meiner Dissertation bei. Seine große Fachkompetenz, seine Menschlichkeit und Natürlichkeit, wie er sein Wissen Lernenden kurz und präzise weitergibt, begeistert mich immer wieder. Ich bin dankbar, einen solchen außergewöhnlichen Lehrer zu haben.

Ebenso möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Siegmund Köhler, Oberarzt und Leiter der geburtshilflichen Abteilung der Universitätsfrauenklinik Marburg, für seine gezielten Hinweise und wertvollen Ideen in jeder Phase der Arbeit danken. Seine unkomplizierte Art hat mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt.

Dank sagen möchte ich ebenfalls Frau Dr. med. Christine Köhler, Oberärztin der Senologischen Abteilung der Universitätsklinik Marburg, die mich sehr kompetent und jederzeit freundlich in der Suche und der Interpretation von mammographischen Bildern unterstützt hat.

Ebenso herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. Peyman Hadji für das Korrekturlesen und seine wertvollen Anregungen.

Ein großer Dank gilt Herrn Dr. Olaf Hars für seine Tipps bei der statistischen Auswertung und für seine unglaubliche Geduld und Hilfsbereitschaft.

Allen Frauen, die an der Studie teilnahmen, bin ich zu großem Dank verpflichtet, denn ohne Sie wäre die Dissertation nicht möglich gewesen.

Besonders danke ich meiner netten Nachbarin, Frau Prof. Dr. Monika Löffler, die die englische Zusammenfassung der Arbeit Korrektur gelesen hat und mir wichtige Tipps gab. Ich habe mich ganz besonders über ihre Hilfe gefreut, da sie mir als routinierte Professorin der Biochemie mit sehr viel Erfahrung in der wissenschaftlichen Arbeitsweise wertvolle kritische Hinweise gegeben hat.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Marion und Wolfgang Rieger, die mir das Studium ermöglicht und mich seither mit aller Kraft unterstützt haben.

Auch meiner Schwester Janett und meinen zwei kleinen wunderbaren Neffen Julian und Justus danke ich. Sie haben in den letzten Jahren an meinen beruflichen Erfolg geglaubt. Ein Dank geht auch an meinen Schwager Thomas, der mir bei der Erstellung meiner Arbeit bei EDV – Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen beiden Großmüttern Luise und Marthel, die stets etwas Gutes in mir sehen. Meinem Großvater Heinz möchte ich auf diesem Weg zeigen, dass ich ein wundervoller Mensch bin und mit viel Fleiß und Engagement einen ganz besonderen Beruf ausüben werde.

Ein großer Dank geht an meine guten Freunde Armin Baum, Marco Stoltenberg und Simon Weitzel, die mir in jeder Zeit meines langen Studiums immer wieder Verständnis, Geduld und aufbauende Worte entgegengebracht haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen hier nicht genannten Personen bedanken, die diese Dissertation ermöglicht und zum Gelingen dieser beigetragen haben.

Danke.

## 16. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

- Adamkiewitz, Dr.
- Bartsch, Prof. Dr.
- Becker A., Prof. Dr.
- Becker S., Prof. Dr.
- Bohlander, Prof. Dr.
- Cordes
- Daut, Prof. Dr. Dr.
- Dellweg, PD Dr.
- Dettmeyer, Prof. Dr. Dr.
- Dodel, Prof. Dr.
- Fuchs-Winkelmann, Prof. Dr.
- Gress, Prof. Dr.
- Grosse, Prof. Dr.
- Hertl, Prof. Dr.
- Hilt, Prof. Dr.
- Hofmann, Prof. Dr.
- Hoyer, Prof. Dr.
- Kircher, Prof. Dr.
- Klose, Prof. Dr.
- Köhler, Dr.
- Kolb-Niemann, Dr.
- Koolman, Prof. Dr.
- Lohoff, Prof. Dr.
- Maier, Prof. Dr.
- Moll, Prof. Dr.
- Moosdorf, Prof. Dr.
- Neubauer, Prof. Dr.
- Preisig-Müller, PD Dr.
- Renz, Prof. Dr.
- Ruchholtz, Prof. Dr.
- Schäfer H., Prof. Dr.

- Sekundo, Prof. Dr.
- Stiewe, Prof. Dr.
- Vogelmeier, Prof. Dr.
- Wagner, Prof. Dr.
- Werner, Prof. Dr.
- Wulf, Prof. Dr.

Meine akademischen Lehrer in Schwalmstadt waren:

- Schulze, Dr.
- Stiebler, Dr.
- Stopinski, Dr.