

Strahlentherapie bei der Gynäkomastie Weiterhin eine Indikation?

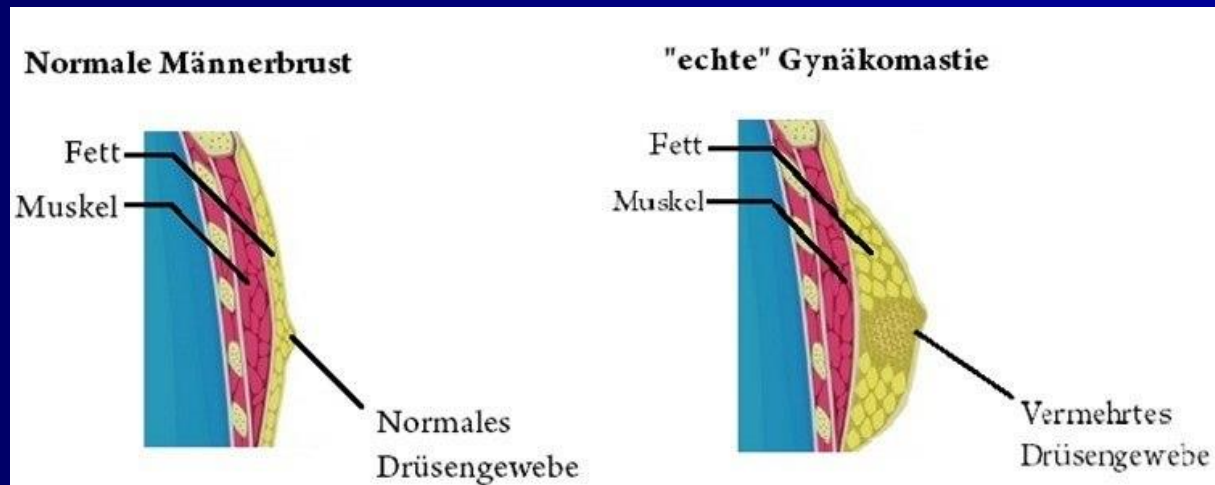
Reinhard Heyd



Praxis für Strahlentherapie
am Klinikum Aschaffenburg

Definition

- Ein- oder doppelseitige Vergrößerung der männlichen Brustdrüse durch Vermehrung des Drüsenkörpers (γυνή (gynä) = Frau und μαστός (mastos) = Brust)
- Die Gynäkomastie stellt kein eigenständiges Krankheitsbild dar, sondern ist das Symptom einer Störung, die in einer Östrogen-Androgen-Imbalance des Organismus resultiert.



Einteilung

Physiologische Gynäkomastien

- Neugeborenenengynäkomastie (bis zu 90%)
- Pubertätsgynäkomastie (40-70%)
- Altersgynäkomastie (etwa 50%)
- Normalpopulation (30-40%)

Erworbene Formen

- Medikamente (ACE-Hemmer, Amiodaron, Digitalis, Spironolacton, Calciumantagonisten, Anabolika, usw.)
- Drogenkonsum (Alkohol, Heroin, Marihuana)
- Mechanische Einflüsse (Druck, Anpralltraumata, Reibung)
- Chronische Erkrankungen (Leberzirrhose, Akromegalie, terminale Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Hungerdystrophien)
- Erbkrankheiten (Klinefelter-Syndrom/Hypogonadismus)
- Hormonaktive Tumoren (Leydig-Zell-Tumor, β HCG produzierende embryonale Karzinome, Teratokarzinome, Chorionkarzinome)

Pathophysiologie

Erhöhte Östrogen-Spiegel aus Synthese oder Aufnahme / vermehrte Östrogenwirkung

Vermehrte Synthese

Direkt

- Durch testikuläre Tumore (Leydigzell- oder Sertolizell-Tumor) oder adrenale Neoplasien

Indirekt

- Stimulation durch hCG-produzierende gonadale oder extragonadale Keimzelltumoren
- sowie nichttrophoblastische Tumoren (Bronchial-, Nierenzell-, HCC)
- Aromatisierung von Präkursoren (z.B. Übergewicht, adrenale Tumoren)
- Vermehrte Aufnahme (fetoplazentar, äußerliche Anwendung, berufliche Exposition)
- Verdrängung aus SHBG-Bindung (z.B. durch Medikamente)

Verminderte Androgenspiegel oder –wirkung

- Erniedrigte Androgene (primäre oder sekundäre Leydigzellinsuffizienz, Altershypogonadismus, erhöhter Metabolismus)
- Erhöhte SHBG-Bindung
- Verminderte Bindung an / Verdrängung vom Androgenrezeptor (z.B. Medikamente)
- Angeborener Androgenrezeptordefekt
- Medikamentöse Blockade des 5-alpha-Reduktase (Finasterid, Dutasterid)

Pathophysiologie

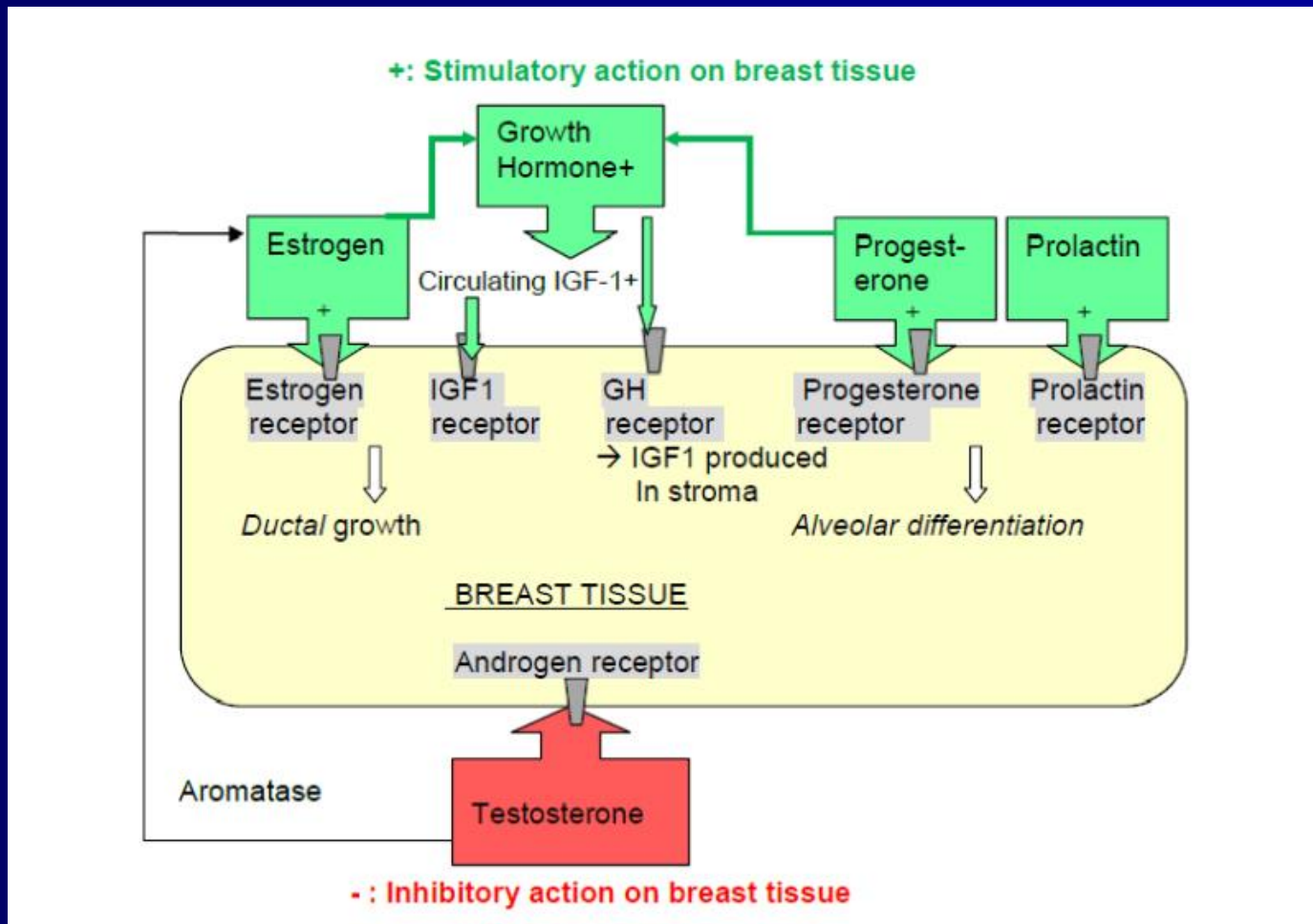
Multifaktoriell

- Lokale Östrogensensitivität
- Allgemeinerkrankungen (Adipositas, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Fehlernährung)
- Endokrinologische Erkrankungen (Hyperprolaktinämie, Hyperthyreose)
- Medikamente / Drogen

Mechanisch

- Mechanische Irritation der Brust (z.B. Anschlagen des Karabiners bei Wachsoldaten)

Pathophysiologie



Diagnostik (allgemein)

Anamnese Beginn, Verlauf, Beschwerdebild, andere Krankheiten, Medikamente, Alkohol, Drogen

Klinik Allgemeinstatus, Lokalbefund, akzessorisches Brustgewebe, Genitalbefund, Hodenpalpation, Lymphknotenstatus

Labor Basisdiagnostik: T, E2, LH, hCG
Erweiterte Diagnostik: SHBG, PRL, FSH, TSH, fT3, fT4, DHEA, Leber- und Nierenwerte, AFP, ggf. Chromosomen-Analyse

Bildgebung Basisdiagnostik: Mamma-Sonografie, Hoden-Sonografie, Erweiterte Diagnostik: Hoden-Sonografie, Mammografie, Röntgen-Thorax, MRT Hypophyse, Abdomen-Sono/CT

Differentialdiagnose

- Lipomastie
- Fibrosen
- Zysten
- Entzündungsreaktionen
- Traumata mit Hämatombildung
- Viriles Mammakarzinom
- Metastasen maligner Tumoren
- Venöse oder lymphatische Abflussstörungen bei thorakalen Tumoren



Stadieneinteilungen

Stadieneinteilung nach Hall (1959)

- **Grad I** Klinisch nur palpatorisch feststellbare Vergrößerung des Drüsenkörpers
- **Grad II** Bereits inspektorisch feststellbare Vergrößerung
- **Grad III** Entspricht weiblicher Brust

Stadieneinteilung nach Tanner (1986)

- **B1** Kein Brustdrüsenkörper tastbar
- **B2** Warzenhof vergrößert, Brustdrüse vorgewölbt
- **B3** Brustdrüsenkörper größer als Warzenhof
- **B4** Solider Brustdrüsenkörper
- **B5** Entspricht weiblicher Brust bis Makromastie

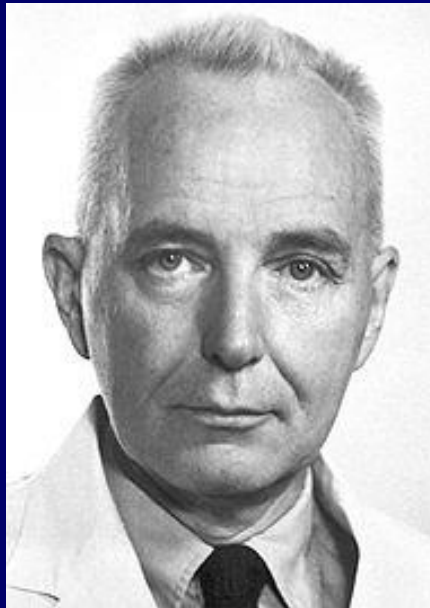
Therapie

- Nicht jede Gynäkomastie behandelt werden muss, jedoch ist jede neu aufgetretene Gynäkomastie abklärungswürdig.
- Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Schmerzsymptomatik und des Leidensdrucks des Patienten.

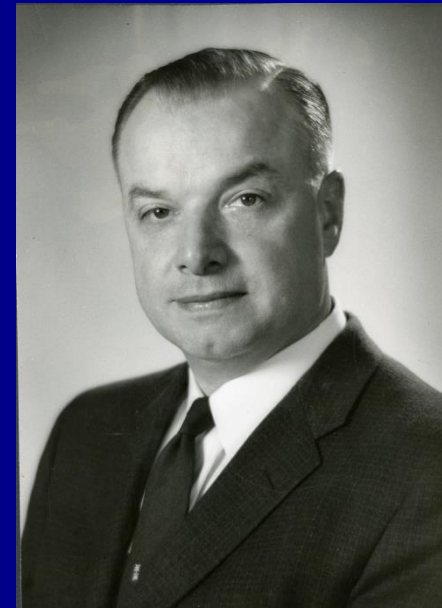
Therapieoptionen

- **Medikamentöse Therapie** (Tamoxifen, Danazol, Clomifencitrat, Dihydrotestosteron lokal, Testolacton, Anastrozol)
Es gibt in Deutschland keine zugelassene Medikation!
- **Operative Therapie** (Mastektomie, Liposuction)
6-12 Monate nach Versagen einer medikamentösen Therapie
- **Strahlentherapie** (prophylaktisch oder definitiv)

Hormonbehandlung



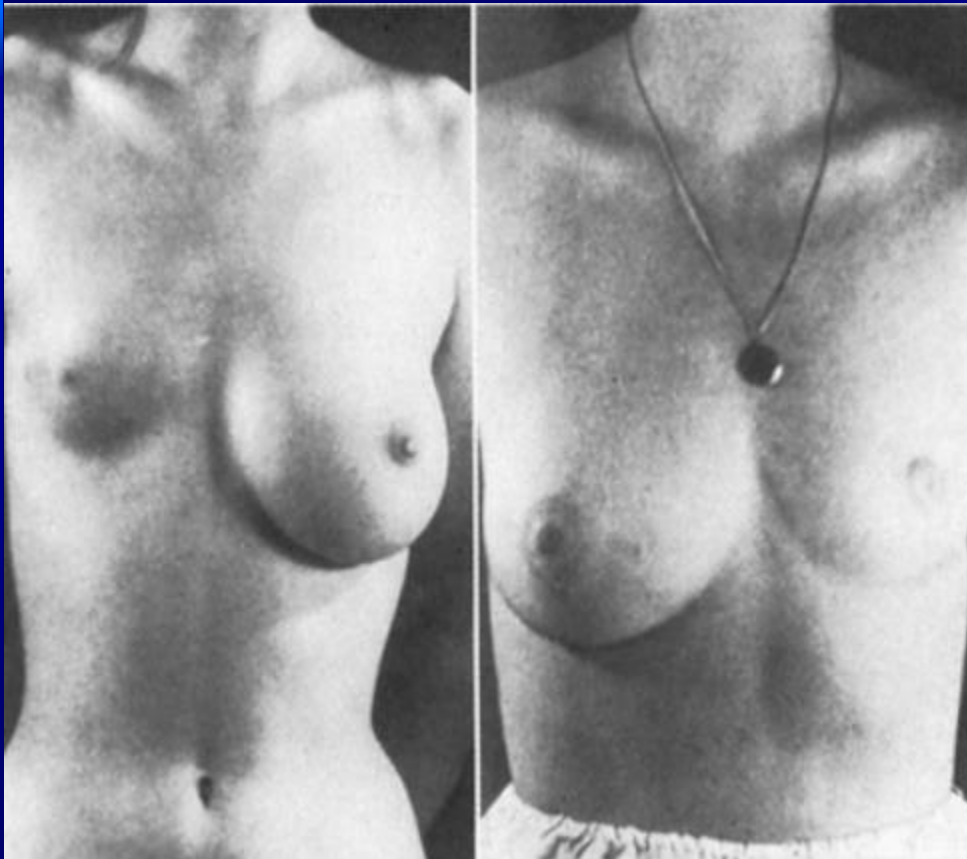
Charles Brenton Huggins (1901-1997)



Clarence V. Hodges (1914-2001)

Einfluss von Kastration und exogener Östrogengabe auf metastasierte Prostatakarzinome durch Senkung der Sauren Phosphatase an Hunden und Menschen

Radiogene Hypoplasie



- Cluzet & Bassal (1905)
tierexperimentell
- Harms (1925)
- Richarz (1925)
- Hanisch (1934)
- Underwood & Gaul (1948)
- Rübe (1954)
- Gregl & Weiss (1962)

Strahlentherapie

ROENTGEN IRRADIATION OF THE MALE BREAST

by

L.-G. LARSSON and C.-M. SUNDBOM

- 6 Patienten
- Rechts 1x1.000/1x1.500 r
- 3-4 cm Rundtubus
- FHA 40 cm, 190 kV, 0,5 mm Cu-Filter
- FU 6-9 Monate
- 1 Patient Exzision nach 5 Monaten



Fig. 1. Macroscopic appearance of male mammary glands removed five months after radiation treatment (1 000 r) of the right breast, and four and a half months after onset of estrogen treatment.

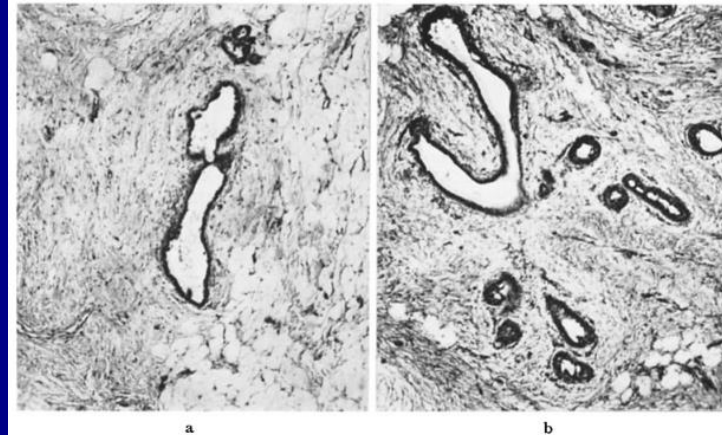


Fig. 2. Microscopic appearances of mammary glands from the same case as represented in fig. 1. a) Non-irradiated, and b) irradiated breast (1 000 r). $\times 45$.

pRT bei Östrogenen

Arbeitsgruppe (Jahr)	Fälle [n]	Dosis	Kontrolle [%]
Larsson & Sundblom (1962)	6	1x1.000/1.500r	100
Alfthan & Kettunen (1965)	8	1x1.425-2.375r	100
Gangai et al. (1967)	10	3x300r	70
Zingg & Heinzl (1969)	8	1x800r	75
Wolf et al. (1969)	16	1x1.000r	94
Malis et al. (1969)	18	3x300r	61
Alfthan & Holsti (1969)	78	1x800-1.250r	94
Corvalan et al. (1969)	20	1x900r	85
Hauri & Zingg (1971)	48	3x400r	60
Srinivasan et al. (1972)	39	11x250r	95
Cook & Rodriguez-Antunez (1973)	70	1x900r	73
Rupp & Grünberg (1974)	40	4-5x300r	48
Brown & Rubenfeld (1974)	13	1x800-1.500r	77
Bischoff et al. (1977)	80	1x600r	55
Waterfall & Glaser (1979)	27	3x300r	89
Metzger et al. (1980)	104	4x3 Gy	71
Arndt & Heibel (1983)	123	3x4 Gy	90
Fass et al. (1986)	87	1x12-15 Gy	83

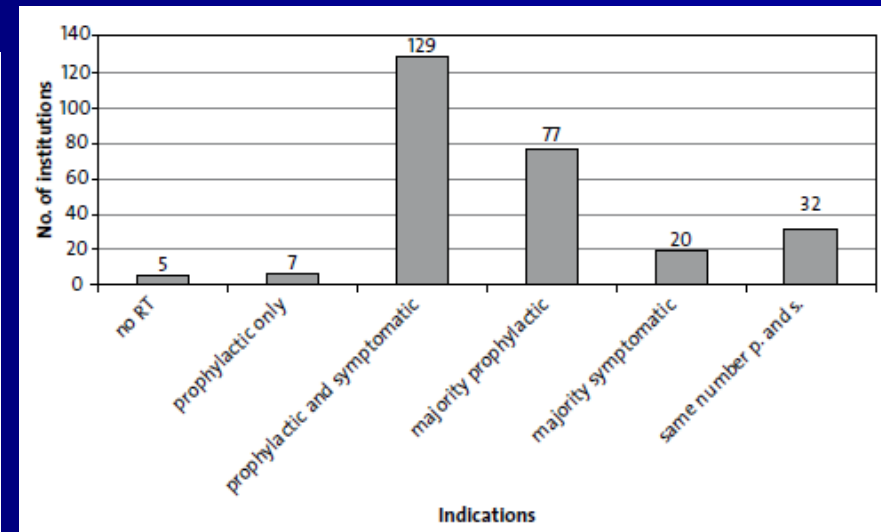
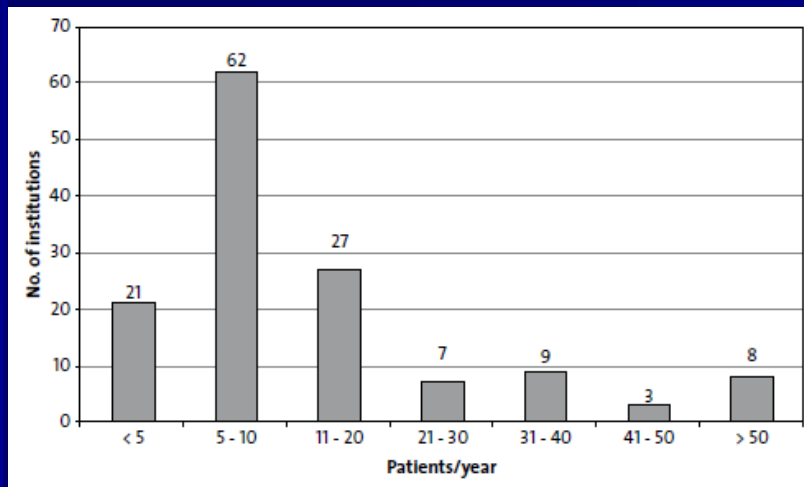
Häufigkeit

Häufigkeit der Gynäkomastie unter Androgendeprivation beim Prostatakarzinom

Substanzklasse	Substanzen	Häufigkeit GM
Androgenrezeptorblocker	Bicalutamid, Flutamid Cyproteronacetat Enzalutamid	50-70 % obligat 36 %
GnRH-Analoga	Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Triptorelin	10-30 %
GnRH-Antagonisten	Abarelix, Degarelix	10-20 %
Testosteronbiosynthese-Hemmer	Abirateron	k.A.

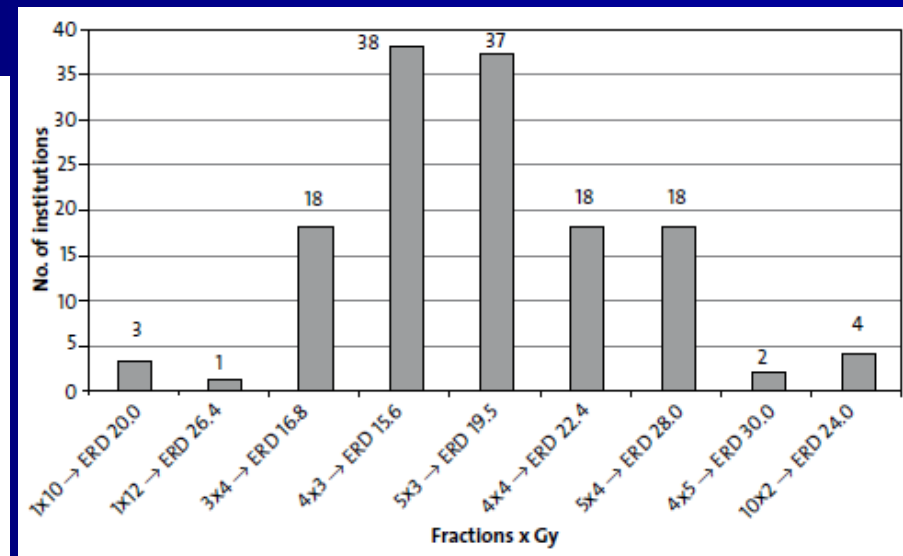
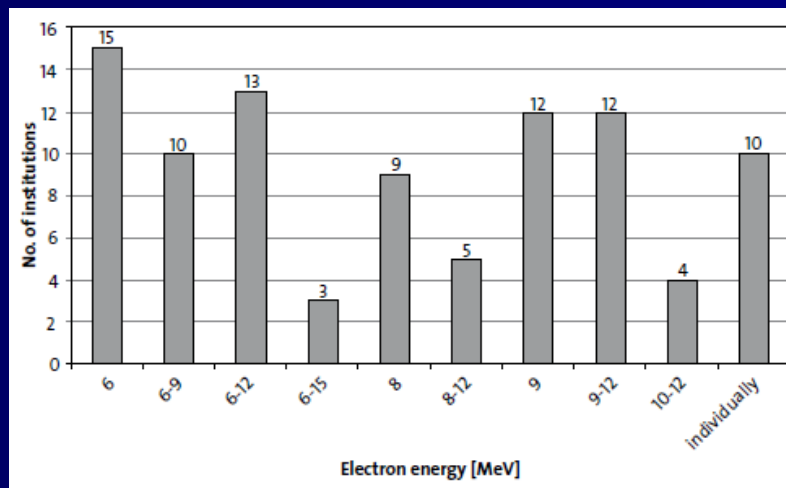
PCS Gynäkomastie

- 294 Institutionen, Rücklauf 146 (49,6 %), 141 (95,6 %) RT
- 7 nur prophylaktische RT
- 129 prophylaktische und definitive RT
- 110/137 Institutionen behandeln ≤ 20 Fälle/Jahr
- Zumeist 5-10 Fälle/Jahr



PCS Gynäkomastie

- 95 Einrichtungen (68%) klinische Positionierung der Felder
- Feldgrößen 3 cm rund bis 10 x 15 cm, meistens 10 x 10 cm
- 108 Einrichtungen (77%) Elektronenstehfelder mit 6-18 MeV
- 11% tangentielle Photonfelder, 12% Orthovolt
- Gesamtdosis Prophylaxe 9-24 Gy
- Zumeist 12-15 Gy in 3-5 Fraktionen



Randomisierte Studien RT

Autor (Jahr)	Studiendesign	Gynäkomastie [%]
Widmark et al. (2003) (MC, R)	1 x 12-15 Gy Kontrolle	28-44 71-78
Di Lorenzo et al. (2005) (MC, R)	Tamoxifen 1 x 12 Gy Kontrolle	8 34 67-70
Tyrrel et al. (2007) (MC, R, DB)	1 x 10 Gy Scheinbestrahlung	50-52 81-85
Ozen et al. (2010) (MC, R, DB)	1 x 12 Gy Kontrolle	15,8 50,8

Randomisierte Studien

Autor (Jahr)	Studiendesign	Gynäkomastie [%]
Boccardo et al. (2005) (MC, R, DB)	Tamoxifen	10
	Anastrozol	51
	Kontrolle	73
Saltzstein et al. (2005) (MC, R, DB)	Tamoxifen	11,8
	Anastrozol	63,9
	Plazebo	69,4
Fradet et al. (2007) (MC, R, DB)	Tamoxifen (20 mg)	8,8
	Plazebo	96,7
Bedognetti et al. (2010) (MC, R)	Tamoxifen (täglich)/12 Mon.	31,7
	Tamoxifen (wöchentl.)/12 Mon.	74,4
Serreta et a. (2012) (MC, R)	Tam 20 mg Beginn BE/1 J. (78,3%)	27,7
	Tam 10 mg Beginn Bic/1. J.	35,0

Metaanalyse

- 6 RT-Studien/3 Studien mit Tamoxifen, 777 gepoolte Patienten
- RT und Tamoxifen signifikante Reduktion von Gynäkomastie und Brustschmerz ($p < 0,0001$)
- Tamoxifen 6mal höhere Rate an Nebenwirkungen

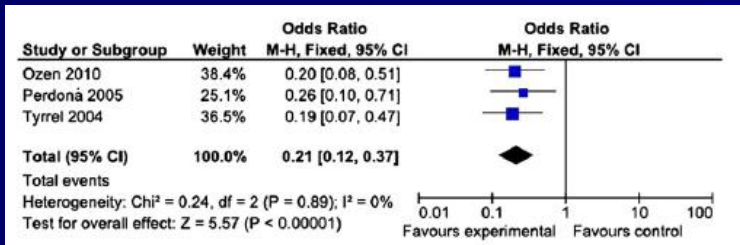


Fig. 1. Forest graph shows the result of meta-analysis for RT to prevent gynecomastia.

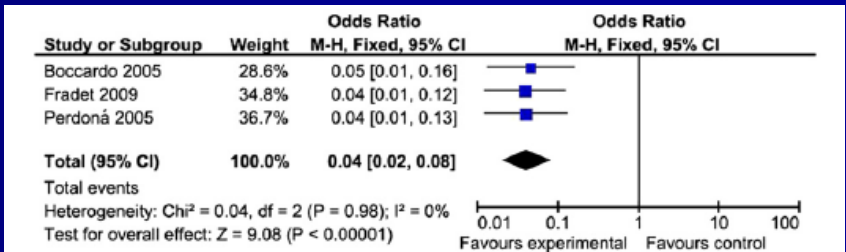


Fig. 3. Forest graphic shows the result of meta-analysis for TMX to prevent gynecomastia.

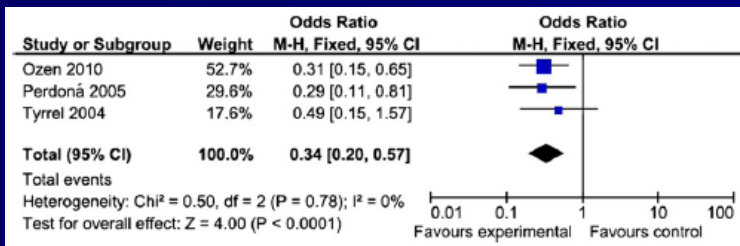


Fig. 2. Forest graph shows the result of meta-analysis for RT to prevent breast pain.

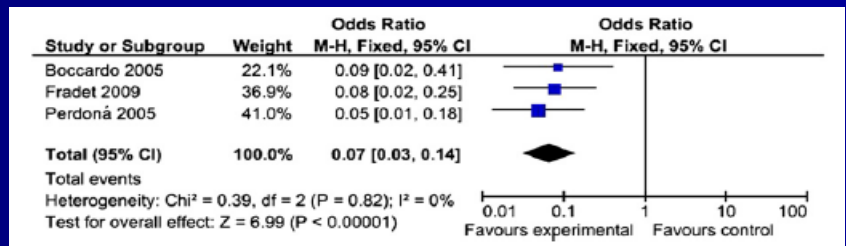


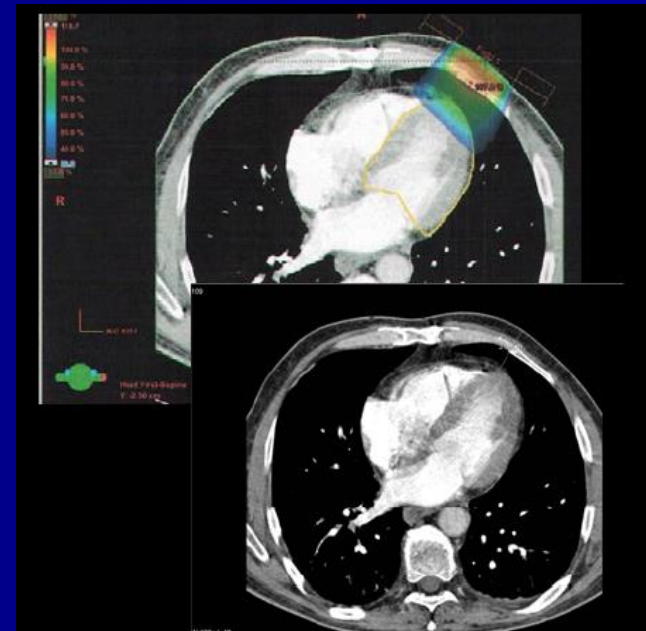
Fig. 4. Forest graphic shows the result of meta-analysis for TMX to prevent breast pain.

Kardiale Risiken

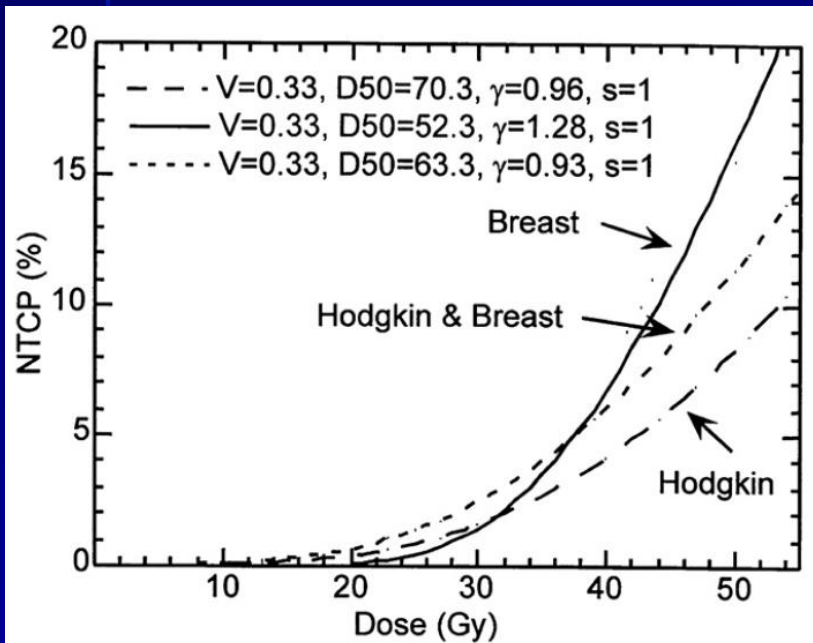
- 12 Patienten, 64-83 J., Haut-Herz-Abstand, 3,1-5,1 cm
- 6-12 MeV Elektronenstehfeld
- 9 MeV Elektronen, Herz 2-5% der Verschreibungsdosis
- 1 x 15 Gy \sim 0,75 Gy Dosis am Herzen
- Vorderer LV bis 14% \sim 2,1 Gy

Elektronenstehfeld 9 MeV, 1 x 15 Gy

- $\leq V_{3\%}$ LV 12 Gy
- $\leq V_{5\%}$ LV 7,5 Gy
- $\leq V_{10\%}$ LV 3,75 Gy
- $\leq V_{18\%}$ LV 1,5 Gy



QUANTEC



Perikarderguss

- $V_{30\%} < 46\text{Gy}$, MPD $< 26\text{ Gy}$, 13%
- $V_{30\%} > 46\text{Gy}$, MPD $> 26\text{ Gy}$, 73%

Myokardiale Perfusionsdefizite

- Subklinische Herzschäden bei tangentialer RT bei Mammakarzinomen $< 20\%$
Volumen_{LV} $< 5\%$
- RR für Koronarerkrankung erhöht wenn
Herzspitze $> 12\text{ Gy}/D_{\text{mean}}$ Herz $> 2,6\text{ Gy}$

Myokardinfarkt

- $V_{25\text{Gy}} < 10\%$, letaler MI/15 Jahren $< 1\%$
(partielle Herzbestrahlung)
- WHD $< 30\text{ Gy}$ bei fraktionierter RT
- WHD $< 15\text{ Gy}$ bei fraktionierter RT und
Vorbehandlung mit Anthrazyklinen

Kardiale Risiken

Die AD erhöht vermutlich myokardiale Risiken

“In this observational study, we found that GnRH agonists are associated with greater risk of diabetes, coronary heart disease, myocardial infarction, and sudden cardiac death in men with locoregional prostate cancer.”

Keating NL et al. J Clin Oncol 2006;24:4448-56.

Tamoxifen scheint myokardiale Risiken zu senken

“The treatment of breast carcinoma with tamoxifen was found to reduce a woman’s risk of acute MI or angina during the 5 years of recommended therapy.”

Bradbury BD et al. Cancer 2005;103:1114–21.

Resumée

- Symptomkontrolle bei Dreiviertel durch die prophylaktische RT (randomisierte Studien, Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad A)
- Zielgruppe: Behandlung mit nicht-steroidale Antiandrogenen
- Die empfohlenen Dosen variieren von 9-15 Gy in 3-5 Fraktionen
- Auch Evidenz für Einzeitbestrahlungen mit 1x10-12 Gy
- Die strahlenbedingten Risiken sind vertretbar
- CT-basierte Planung sinnvoll
- Tamoxifen ist eine Alternative mit höheren Nebenwirkungen