

Aus der Frauenklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Janni

**Veränderung der Hormonrezeptorexpression nach endokriner Therapie bei
Patienten mit Mammakarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Vera Rostock

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr.med. D. Rein

Korreferent: Prof. Dr. med. S. E. Baldus

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	1
1.2. Risikofaktoren	1
1.3 Pathologie des Mammakarzinoms	4
1.4 Einteilung	4
1.5 Symptomatik	10
1.6 Diagnostik	10
1.6.1 Anamnese	11
1.6.2 Klinische Untersuchung	11
1.6.3 Mammographie	11
1.6.4 Sonographie	12
1.6.5 MRT	12
1.6.6 Biopsie	12
1.6.7 Staging	13
1.6.8 Labordiagnostik	13
1.7 Klassische Therapieansätze	13
1.7.1 Operative Therapie	14
1.7.2 Strahlentherapie	15
1.7.3 Chemotherapie	16
1.7.4 Therapie mit Bisphosphonaten	17
1.7.5 Therapie mit monoklonalen Antikörpern	17
1.7.6 Endokrine Therapie	19
1.8 Fragestellung / Zielsetzung	32
2. Material und Methoden	34
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien / Datenerhebung	36

2.2 Immunhistochemie	39
2.3 Statistik	40
2.3.1 Mc Nemar Test	40
3. Ergebnisse	42
3.1 Aufteilung des Patientenkollektivs	42
4. Diskussion	60
5. Zusammenfassung	69
6. Verzeichnis der Tabellen	70
7. Verzeichnis der Abbildungen	71
8. Abkürzungen	72
10. Danksagung	94
11. Erklärung	95
12. Lebenslauf	96

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau (1). In der Bundesrepublik Deutschland erkranken laut statistischem Bundesamt 8-9% aller Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Dies sind ca. 45000 Fällen pro Jahr (2). Geographische Faktoren scheinen bei dieser Erkrankung eine Rolle zu spielen. Frauen in Nordeuropa sind wesentlich häufiger von Brustkrebs betroffen als Frauen im ostasiatischen Raum (3). Außerdem tritt die Erkrankung bei der schwarzen Bevölkerung seltener auf als bei der weißen (4). Bei Männern gilt das Mammakarzinom als Rarität. Es tritt nur in unter 1% der Fälle auf (5).

1.2. Risikofaktoren

Der größte Risikofaktor für ein Mammakarzinom ist das zunehmende Alter. Das relative Risiko an dieser Krebsart zu erkranken ist in der Altersgruppe der über 60-jährigen um ein Vielfaches höher, als in der Altersgruppe der Anfang 30-jährigen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Es gibt jedoch noch andere sehr wichtige Risiko- und Prädispositionsfaktoren. Hierzu zählen keine oder eine erst späte Schwangerschaft mit einem Alter von über 30 Jahren. Eine Schwangerschaft vor dem 20. Lebensjahr führt zu einer erheblichen Risikoreduktion. Außerdem haben Frauen, die ihre Kinder nicht gestillt haben ein erhöhtes Risiko (6). Das Stillen als ein protektiver Faktor, scheint sich jedoch nach neueren Erkenntnissen auf ein Stillen vor dem 25. Lebensjahr und lange Gesamtstillzeit zu beziehen. Eine kurze Gesamtstillzeit, sowie ein Stillen nach dem 25. Lebensjahr, scheint sogar ein erhöhtes Risiko mit sich zu bringen (7). Ein höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken, haben außerdem Frauen mit einem sehr frühen Menarchenalter und einem sehr späten Menopausenalter, was die Rolle von Steroidhormonen auf die Entstehung des Tumors verdeutlicht. Teilweise kontrovers diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva. Während einige ältere Arbeiten orale Kontrazeptiva als einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs sehen, gehen aktuelle Publikationen eher von einer nur sehr geringen Risikosteigerung aus (8) (9) (10) (11). Die Hormonsubstitution in der Peri- und Postmenopause als Risikofaktor wird ebenfalls kontrovers diskutiert. In Publikationen wird berichtet, dass Patienten, die in der Postmenopause eine

Hormonersatztherapie durchführten, ein höheres Risiko hatten, an Brustkrebs zu erkranken, als Patienten, die keine Hormone substituierten (12). Eine neue Studie konnte jedoch zeigen, dass Brustkrebspatienten, die vor der Brustkrebsdiagnosestellung eine Hormonersatztherapie durchführten, häufiger Tumoren mit einem geringeren Risiko aufwiesen. Diese Patienten hatten z.B. weniger große Tumoren. Außerdem kam es bei diesen Patienten seltener zu einer Knochenmetastasierung, als bei den Patienten, die keine Hormonersatztherapie durchgeführt hatten. Insgesamt zeigten in dieser Studie die Patienten, die Hormone substituiert hatten, eine signifikant höhere Gesamtüberlebenszeit (13). Ebenfalls konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass eine zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführte Hormonersatztherapie einen Einfluß auf den Hormonrezeptorstatus zu haben scheint. Die Tumoren dieser Patienten wiesen bei der Erstdiagnose eine geringere Östrogenrezeptorexpression auf (14).

Die meisten Brustkrebserkrankungen treten sporadisch ohne familiäre Häufung auf (15). Bei den für die Entstehung des familiären Mammakarzinoms vererbten Gendefekten handelt es sich am häufigsten um eine Mutation im BRCA-1-Gen (breast cancer gene 1) und BRCA-2-Gen (breast cancer gene 2). Allerdings machen BRCA-1 und BRCA-2-Mutationen nur ca. 5% der Mammakarzinomfälle aus (16). Frauen mit einer Mutation im BRCA-1-Gen haben ein 80-95%iges Mammakarzinomrisiko. Dieses Risiko steigt bis zum 65. Lebensjahr auf bis zu 85% an einem Mammakarzinom zu erkranken. Zusätzlich haben diese Frauen ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom. Bei einer Mutation des BRCA-2-Gens erkranken die betroffenen Frauen ähnlich häufig. Das Auftreten von Ovarialkarzinomen wird hierbei jedoch seltener beobachtet. Insgesamt sind die Mutationen des BRCA-1- und BRCA-2-Gens für 90% der erblich bedingten Mammakarzinome verantwortlich. Der restliche Teil betrifft seltene Genmutationen (17). Männer mit Mammakarzinomen sind häufiger Träger einer Mutation im BRCA-2- als im BRCA-1-Gen (18). Die wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind in folgender Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1 Risikofaktoren und relatives Risiko für eine Brustkrebsentstehung modifiziert nach den Stufe-3-Leitlinien Brustkrebs (19)

Risikofaktoren	Relatives Risiko	Literatur
Menarche vor dem 11. Lebensjahr	3	Talamini 1996 (20) Tavani 1999 (21) Vogel 1996 (22)
Menopause nach dem 54. Lebensjahr	2	Peer 1993 (23)
Erste Entbindung nach dem 40. Lebensjahr	3	McGredie 1998 Layde 1989 (24) Ramon 1996 (25)
Familiäre Belastung: Hochrisiko-Gruppe Verwandte ersten Grades	 4-10 2	 Colditz 1993 (26) Lancaster 1997 (27) (15)
Vorangegangene benigne Erkrankungen der Brust	1,5-2	London 1992 (28) Dupont 1993 (29) Yarbro 1999 (30)
Atypisch duktales Hyperplasie	4	Dupont 1993 (29) Yarbro 1999 (30)
Prämenopausales DCIS	5	London 1992 (28) Yarbro 1999 (30)
Kontralaterales Mammakarzinom	2-6	Adami 1986 (31) (32)
BMI >30 prämenopausal	0,7	Franceschi 1996 (33) Hunt 2000 (34)
BMI >30 postmenopausal	2	Franceschi 1996 (33) Hunt 2000 (34)
Morbus Hodgkin	10	Guibout 2005 (35) Travis 2005 (36)
Krebserkrankung als Kind	20	Kaste 1998 (37)
Hormontherapie in der Postmenopause	3-4	Chen 2002 (38)
Gewebsdichte postmenopausal ACR4	5	Speroff 2002 (39) Ziv 2003 (40)

1.3 Pathologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist ein maligner, epithelialer Tumor des Brustdrüsenparenchyms. Es tritt am häufigsten einseitig und in über 49% der Fälle im oberen äußeren Quadranten der betroffenen Brust auf. 16% betreffen den oberen inneren Quadranten, 17% die Mammillenregion, 12% den unteren äußeren und 6% den unteren inneren Quadranten der Brust (AWMF2006).

Das Mammakarzinom stellt eine heterogene Tumorerkrankung dar. Die Tumoren unterscheiden sich in Verlauf, Prognose und zeigen außerdem zum Teil erhebliche Unterschiede im Ansprechen auf Therapien. Histologisch gibt es verschiedene Typen, die sich auch in ihrer malignen Potenz voneinander unterscheiden.

Invasive Mammakarzinome entwickeln sich aus Präkanzerosen, also präinvasiven Vorstufen. Diese werden als Carcinoma in situ bezeichnet. Diese Präkanzerosen können sowohl vom Milchgang als auch von den Läppchen ausgehen. Das Carcinoma lobulare in situ (CLIS) tritt oft multizentrisch und beidseitig auf. Die karzinomatöse Entartung findet häufig mit einer hohen Latenzzeit statt. Insgesamt gehört nur ein sehr geringer Anteil der in situ Karzinome zum lobulären Typ.

Das Carcinoma ductale in situ (DCIS) ist die häufigste Form des in situ Karzinoms der Brust. Hier findet man meist einen unizentrisch wachsenden, von einer Basalmembran begrenzten Tumor. Es gibt jedoch auch hier Fälle des multizentrischen Wachstums.

1.4 Einteilung

Das Mammakarzinom wird wie folgt histologisch klassifiziert:

Nach histologischen Gruppen (gemäß WHO):

- nicht-invasives Karzinom [Carcinoma ductale in situ (DCIS), Carcinoma lobulare in situ (CLIS)]
- invasives Karzinom
- als Sonderformen Pagetkarzinom der Mamille und inflammatorisches Karzinom.

Nach Aspekten der Histogenese:

- Milchgang-Karzinom (duktal) - ca. 80%
- Läppchen-Karzinom (lobulär) - ca. 10%
- Sonderformen (u. a. medullär, muzinös, papillär, tubulär, adenoid-zystisch, juvenil-sekretorisch, apokrin, metaplastisch) - <10 %.

Nach histopathologischen Aspekten (Grading):

Das histopathologische Grading nach Bloom und Richardson berücksichtigt bei der Festlegung des Differenzierungsgrades die Zellmorphologie, die drüsige Ausdifferenzierung und die Mitoserate (41). Man unterscheidet vier Differenzierungsgrade:

- Grad 1: gut differenziert
- Grad 2: mäßig differenziert
- Grad 3: schlecht differenziert
- Grad 4: undifferenziert
- Grad X: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden.

Nach Resektionsstatus:

- R 0: eindeutig tumorfreie Resektionsränder
- R 1: mikroskopischer Residualtumor
- R 2: makroskopischer Residualtumor
- R X: Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden.

Klassifikation nach dem TNM-System:

Weltweit anerkannt ist die Einteilung nach dem TNM-System. Sie basiert auf der Tumorgröße (T), dem Ausmaß der befallenen Lymphknoten (N) und der Fernmetastasierung (M). Die c-TNM basiert auf klinisch erfassten Werten; genauer ist die postoperativ vorgenommene histopathologische Klassifikation (p-TNM). Die Stadieneinteilung beeinflusst maßgeblich das therapeutische Vorgehen. Folgende Tabelle 2 zeigt die TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.

Tab. 2 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

T - Primärtumor		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis		Carcinoma in situ
	Tis (DCIS)	Intraduktales Karzinom
	Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
	Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor; Anmerkung: Der M. Paget kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.
T1		Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1mic	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung*
	T1a	Tumor > 0,1 cm, aber = 0,5 cm in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor > 0,5 cm, aber = 1 cm in größter Ausdehnung
	T1c	Tumor > 1 cm, aber = 2 cm in größter Ausdehnung
T2		Tumor \geq 2 cm, aber = 5 cm in größter Ausdehnung
T3		Tumor \geq 5 cm in größter Ausdehnung
T4		Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben
	T4a	Mit Ausdehnung auf Brustwand**, nicht aber den M. pectoralis
	T4b	Mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
	T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
	T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
* Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus		
** Brustwand: Rippen, Interkostalmuskeln und vorderer Serratusmuskel		
(42)		

N - Regionäre Lymphknoten		
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N2		Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert, oder in klinisch apparenten* Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne gleichzeitiges Vorhandensein klinisch nachweisbarer axillärer Lymphknoten
	N2a	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
	N2b	Metastasen lediglich in klinisch apparenten Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne gleichzeitiges Vorhandensein klinisch nachweisbarer axillärer Lymphknoten
N3		Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten, oder in klinisch apparenten Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei gleichzeitig klinisch nachweisbaren axillären Lymphknoten, oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung von axillären oder Mammaria-interna-Lymphknoten
	N3a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten und axillären Lymphknoten
	N3b	Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna und in axillären Lymphknoten
	N3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
* Klinisch apparent: Nachweisbar durch klinische Untersuchung oder bildgebende Untersuchungen (Ausnahme: Lymphszintigraphie).		
(42)		

M - Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Die Kategorien M1 und pM1 können wie folgt spezifiziert werden:			
Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Nebenniere	ADR
Lymphknoten	LYM	Haut	SKI
Andere Organe	OTH		
(42)			

Stadiengruppierung:

Auf der Basis der TNM-Klassifikation kann eine weitere Stadiengruppierung vorgenommen werden; sie unterscheidet die Stadien 0 – IV. (Tabelle 3).

Tab. 3 Tumorstadien des Mammakarzinoms (42)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 (einschl. T1mic)	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (einschl. T1mic)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (einschl. T1mic)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
(42)			

Für die Klinik ebenfalls wichtig ist die St. Gallener-Risikoeinteilung, die zwischen niedrigem, mittlerem und hohem Risiko des entsprechenden Mammakarzinoms unterscheidet. Hierbei werden verschiedene Tumoreigenschaften berücksichtigt. In der St. Gallener-Risikoeinteilung 2005 wurde erstmals der Steroidrezeptorstatus nicht mehr als prognostischer Parameter berücksichtigt. Vorher wurde davon ausgegangen, dass ein negativer Rezeptorstatus zu einer Verschlechterung der Prognose führt (43). Nach der Einteilung des Jahres 2007 wird der

Hormonrezeptorstatus aber wieder berücksichtigt (44). Folgende Tabelle 4 zeigt die Risikokategorien nach St. Gallen 2007.

Tab. 4 St. Gallener Risikokategorien

pN-Status	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
N0	alles erfüllt: pT \leq 2cm und G1 und V0 und ER+oder PR+ und HER-2 – und \geq 35 Jahre	mind.1erfüllt pT>2cm oder G2-3 oder V1 oder ER-oder PR- oder HER-2 + oder <35 Jahre	
N+(1-3LK)		ER+ u./o. PR+ und HER-2 -	ER-und PR- oder HER-2 +
N+(\geq 4LK)			immer

1.5 Symptomatik

Das Mammakarzinom zeigt in der Regel nur in sehr seltenen Fällen eine Frühsymptomatik. Meist wird von den betroffenen Patienten ein vorhandener Knoten selbst getastet. Beim schon fortgeschrittenen Tumor können folgende Spätsymptome im Vordergrund stehen: Veränderung der Brustgröße, Adhärenz bzw. verminderte Verschieblichkeit der Brust auf der Pektoralisfaszie, Einziehung der Haut im Bereich des Tumors (Plateauphänomen), Einziehung der Haut bei Kompression der Brust (Jacksonphänomen), Auftreten von höckerigen Vorwölbungen der Haut (Orangenhautphänomen), Retraktion der Mamille, ekzematöse, ödematöse und entzündliche Veränderungen der Haut, axilläre Lymphknotenschwellung und Lymphödem des Arms. Symptome können sich außerdem in Abhängigkeit von schon vorhandenen Metastasen und deren Lokalisation zeigen.

1.6 Diagnostik

Da es beim Mammakarzinom nur sehr selten zum Auftreten von Frühsymptomen kommt, spielt insbesondere die Früherkennung in der Diagnostik eine sehr wichtige Rolle. Die wichtigsten Differentialdiagnosen des Mammakarzinoms sind hierbei

gutartige Tumoren der Brust, wie z.B. das Fibroadenom, das Papillom, die mastopathische Brust, sowie Zysten und Abszesse.

1.6.1 Anamnese

Die gründliche Anamnese, vor allem auch eine Familienanamnese sind sehr wichtig. Sie sollte vorhandene Risikofaktoren, familiäre Disposition und eine ggf. vorhandene Symptomatik abklären.

1.6.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung des Patienten stellt eine wichtige Grundlage der Diagnostik dar. Hierbei sollten sowohl die Brust, als auch die Axilla auf vorhandene Veränderungen (s.o.) hin untersucht werden. Ebenfalls sollten die Patienten zur Selbstuntersuchung der Brust angeleitet werden, denn viele Patienten können Veränderungen selbst gut feststellen. Wichtig zu wissen ist hierbei jedoch, dass Veränderungen im Sinne eines Knotens erst ab einer bestimmten Größe zu ertasten sind und die Selbstuntersuchung nur eine Ergänzung zur regelmäßigen Untersuchung durch den Arzt darstellt. Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Selbstuntersuchung der Brust das Bewußtsein für Screeninguntersuchungen erhöht und damit zu einem früheren Erkennen eines Tumors beitragen kann (45).

1.6.3 Mammographie

Die Röntgendiagnostik (Mammographie) nimmt einen sehr wichtigen Teil der Brustkrebsdiagnostik ein. Als wichtigste Screeninguntersuchung sollte sie bei Patienten zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre , bei Patienten zwischen 40 und 49 Jahre alle 12 bis 18 Monate und bei Patienten über 70 Jahre in größeren Abständen durchgeführt werden (46) . Bei Tumoren, die mammographisch erkennbar und unter 1cm groß sind, besteht eine Heilungschance von 90% (47). Als verdächtig einzustufen sind z.B. gruppierte Verkalkungen (suspekter Mikrokalk), sternförmige Ausläufer von Herdschatten, sogenannte Krebsfüßchen, und Architekturstörungen. Die Mammographie ist eine als wirksam anerkannte Methode in der Erkennung von Brustkrebs, dessen Vorstufen oder frühen Tumorstadien. Es gibt jedoch auch Publikationen, die den Nutzen eines Mammographiescreenings kritisch beurteilen. Es konnte gezeigt werden, dass, wenn 2000 Frauen über 10 Jahre am Sceening teilnehmen, lediglich eine Frau im Sinne einer Gesamtüberlebensverlängerung profitiert (48).

1.6.4 Sonographie

Die Ultraschalldiagnostik bietet eine für den Patienten schmerzfreie und im Vergleich zur Mammographie strahlenbelastungsfreie Diagnostik. Sie kann als Zusatzuntersuchung unklarer Befunde eingesetzt werden. Hierbei können insbesondere Hinweise auf die Dignität eines vorhandenen Herdes erlangt werden. Eine Duplexsonographie mit Farbkodierung ermöglicht zusätzlich eine Beurteilung von eventuell vorhandenen Blutflussveränderungen. Bei malignen Tumoren kann hierbei eine Gefäßneubildung im Bereich des Tumors nachgewiesen werden. Als Screeningmethode ist die Sonographie aufgrund ihrer im Vergleich zur Mammographie niedrigeren Spezifität nicht geeignet (49). Gut geeignet ist dieses Verfahren aber zur Abklärung auffälliger Befunde in der Mammographie. Bei sehr dichtem Brustdrüsengewebe ist die Effektivität fraglich (50) (49).

1.6.5 MRT

Die Kernspintomographie hat in den letzten Jahren in der Diagnostik der Brust mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Auch sie bietet den Vorteil einer strahlenbelastungsfreien Diagnostik. Diese Untersuchung zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität, aber niedrige Spezifität aus (51) (52). Zudem bietet sie den Vorteil, dass auch bei sehr jungen Patienten und bei mastopathisch veränderter Brust eine gute Beurteilbarkeit erzielt wird. Da diese Art der Untersuchung im Vergleich zur Mammographie sehr teuer ist, wird sie häufig nur bei zweifelhaften Fällen (Diskrepanz zwischen Mammographie und Sonographie), Rezidiven und thoraxwandnahen Befunden, sowie zum Ausschluss von Narben eingesetzt. Auch für Patienten mit vorhandenem Gendefekt stellt das MRT eine wichtige diagnostische Möglichkeit dar.

1.6.6 Biopsie

Die Biopsie stellt die Grundlage der Diagnostik bei nicht sicher einzustufenden Befunden dar. Sie dient der Gewinnung von Gewebe, welches dann histologisch auf seine Dignität untersucht werden kann. Bei Malignität kann so auch die histologische Typisierung des Tumors, mit Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und des HER-2/neu-Status erfolgen. Zum Einsatz kommen die Feinnadelbiopsie, Jetnadelbiopsie, Probeexzision und die Vakuumbiopsie (Mammotom).

1.6.7 Staging

Das Staging muss nach jeder Diagnosestellung zur Abklärung einer ggf. vorhandenen Metastasierung des Mammakarzinoms erfolgen. Das Staging sollte folgende Untersuchungen beinhalten:

Diagnostik der nicht betroffenen Brust durch z.B. eine Mammographie; Röntgenaufnahme des Thorax zum Ausschluss von Metastasen der Lunge; zur Diagnostik von Knochenmetastasen eine Knochenszintigraphie und ggf. ein konventionelles Röntgenbild, sowie eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, vor allem zur Diagnostik von Lebermetastasen. Diese Untersuchungen sollten schon prätherapeutisch erfolgen (53) (54).

1.6.8 Labordiagnostik

Bei der Diagnostik aus dem Blutserum der Patienten können die Tumormarker CEA und CA 15-3 als Verlaufsparemeter herangezogen werden und Hinweise auf eine Progredienz der Erkrankung geben. Im klinischen Alltag werden sie oft bei Erstdiagnose vor Beginn einer Therapie, sowie im Verlauf der Erkrankung während der Therapie und später bei der Nachsorge der Patienten bestimmt. Die S-3-Leitlinien empfehlen jedoch lediglich die Bestimmung des CA 15-3 als Verlaufsparemeter beim metastasierten Mammakarzinom.

Die Bestimmung der Hormone LH, FSH und Östrogen geben Auskunft darüber, ob es sich bei dem betroffenen Patienten um einen Patienten in der Prä- oder Postmenopause handelt. Dies ist bei der Wahl der ggf. durchzuführenden endokrinen Therapie von wichtiger Bedeutung.

1.7 Klassische Therapieansätze

Das Mammakarzinom ist von Beginn an als eine potentiell systemische Erkrankung anzusehen. Deshalb sind die wichtigsten klassischen Therapieansätze des Mammakarzinoms zum einen die operative Entfernung des Tumors, sowie die Strahlentherapie, Chemotherapie und die endokrine Therapie. Diese Therapien kommen auch in der bereits metastasierten Situation zum Einsatz. Speziell bei Knochenmetastasen kann außerdem eine Therapie mit Bisphosphonaten sinnvoll sein. Zu den neueren Therapieansätzen zählt unter anderem die Therapie mit monoklonalen Antikörpern, von der Patienten unter bestimmten Voraussetzungen profitieren können.

1.7.1 Operative Therapie

Die operative Therapie des Mammakarzinoms kommt sowohl in kurativer Absicht, als auch zur Reduktion der Tumormasse bei primärer Inoperabilität oder Vorliegen von Fernmetastasen zur Anwendung.

Es wird grundsätzlich zwischen brusterhaltender Therapie (BET) und der Mastektomie unterschieden, wobei die brusterhaltende Therapie in den letzten Jahren mehr und mehr in den Vordergrund gerückt ist und bei entsprechender Indikation das heutige operative Standardverfahren darstellt (55). Es konnte nämlich gezeigt werden, dass die Mastektomie unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter im Vergleich zur BET zu keiner höheren Überlebensrate führt (56) (55). Ziel der Operation ist immer die komplette Resektion des Tumors mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand, der im günstigsten Fall 2cm zum umliegenden gesunden Gewebe betragen sollte. Neben der primären Entfernung des Tumors sollten außerdem Lymphknoten der Axilla entfernt werden. Diese werden wie folgt in 3 Level eingeteilt:

Level I: untere axilläre Lymphknoten (lateraler Rand des Musculus pectoralis minor)

Level II: mittlere Axilla und interpectorale Lymphknoten (Rotter-Lymphknoten)

Level III: apikale Axilla und Lymphknoten medial des medialen Randes des Musculus

Es sollten nach den aktuellen Leitlinien der AGO mindestens 10 axilläre Lymphknoten des Level 1 und 2 entfernt werden. Alternativ kann die Entfernung des sogenannten Wächterlymphknotens (Sentinel-Node) eingesetzt werden. Dies ermöglicht die histologische Beurteilung des ersten Lymphknotens im Abflussgebiets des Primärtumors. Dieser wird erkennbar gemacht durch eine intraoperative Farbstoffinjektion um das Tumorgewebe herum oder eine Injektion einer radioaktiven Substanz vor der Operation. Die Erkennung des entsprechenden Lymphknotens erfolgt dann entweder durch seine Verfärbung oder wird mittels einer speziellen Sonde, die Radioaktivität aufspüren kann, möglich. Ist nun dieser entsprechende Lymphknoten tumorfrei, kann ggf. auf eine weitere Lymphknotenentfernung verzichtet werden. Indiziert ist eine Sentinel-Node-Biopsie bei klinisch negativer Axilla, bei einem Tumor <1cm. Bei klinisch vergrößerten axillären Lymphknoten, bei Voroperationen der Axilla, bei multizentrischen Läsionen und inflammatorischen Mammakarzinomen sollte keine Sentinel-Node-Biopsie erfolgen (57). Bei der Mastektomie werden grundsätzlich zwei Formen unterschieden. Zum einen die sogenannte modifiziert radikale Mastektomie nach Patey. Indikationen sind hierbei

eine Infiltration der Haut, Mitbefall der Brustwarze, multizentrisches Wachstum, inflammatorisches Mammakarzinom, sowie nicht freie Resektionsränder bei bereits durchgeführter Nachresektion. Bei Fällen, bei denen nach der Operation keine Bestrahlung erfolgen kann, wenn z.B. Kontraindikationen vorliegen, oder wenn dies vom Patienten abgelehnt wird, sollte ebenfalls eine Mastektomie erfolgen (Leitlinien AGO). Diese Form der Operation beinhaltet die Ablatio mammae, also die Resektion des Brustdrüsengewebes mit Mammele und der Faszie des Musculus pectoralis major, sowie die Entfernung der regionären und axillären Lymphknoten des Level 1 und Level 2. Lymphknoten des Level 3 werden nur entfernt, wenn ein makroskopischer Befall von Level 1 und 2 vorhanden ist. Die ultraradikale Mastektomie nach Potter-Halsted, die in früheren Zeiten als Standard galt, findet heute nur noch sehr selten Anwendung. Eine Indikation ist allerdings auch heute noch die Infiltration des Tumors durch die Pektoralisfaszie. Hierbei werden neben der kompletten Entfernung der Brustdrüse ebenfalls der Musculus pectoralis major und minor reseziert. Zusätzlich werden die axillären Lymphknoten und die parasternalen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna entfernt. Im Falle einer modifiziert radikalen Mastektomie kann ggf., auch je nach Wunsch des Patienten, ein Brustaufbau durchgeführt werden. Schon in gleicher Operation ist eine subpectorale Expandereinlage möglich. Eine endgültige Prothese aus Silikon kann dann nach einigen Monaten unter den Pektoralismuskel eingesetzt werden. Ebenfalls möglich ist der Brustaufbau mit körpereigenem Gewebe, zum einen in Form eines Muskulus-latissimus-dorsi-Schwenklappens oder in Form eines transversalen muskulokutanen Lappens mit einem Teil des Muskulus rectus abdominis (TRAM). Auch diese Verfahren sind in gleicher Operation möglich, sind jedoch extrem aufwendig. Als letzter Schritt folgt dann zumeist eine Mamillenrekonstruktion. Präoperativ sollten neben der Tastuntersuchung der Brust, eine Mammographie, eine Ultraschalluntersuchung und wenn dies möglich ist, eine bildgesteuerte Gewebegewinnung mit Vakuumbiopsie oder Stanzbiopsie erfolgen (58).

1.7.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt eine wichtige Komponente der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms dar. So konnte eine Verringerung des Rezidivrisikos nach adjuvanter Strahlentherapie gezeigt werden (59). Nach BET sollte nach den Leitlinien der AGO also immer eine Nachbestrahlung erfolgen, wobei sich der relative Effekt verkleinert, je günstiger die Prognose ist (60). In einigen Fällen, bei T3 und T4

Tumoren kann eine Bestrahlung nach erfolgter Mastektomie sinnvoll sein. Diese Postmastektomie-Bestrahlung kann bei sehr hohem Rezidivrisiko eingesetzt werden (61). Es besteht außerdem auch die Möglichkeit einer Bestrahlung der Supraklavikularregion. Als Alternative zur Axilladissektion kann auch eine Bestrahlung unter Einbeziehung der Axilla erfolgen, wenn die Axilladissektion vom Patienten abgelehnt wird oder sie aus anderen Gründen nicht durchgeführt werden kann (62). Auch als palliative Maßnahme beim metastasierten Mammakarzinom spielt die Bestrahlung eine wichtige Rolle. Sie wird insbesondere bei vorhandenen Knochenmetastasen eingesetzt und kann hier zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei Knochenschmerzen führen und die Gefahr der Spontanfraktur reduzieren (63). Einige wichtige allgemeine Komplikationen und Nebenwirkungen der Radiatio sind eine Induration der Haut, sowie Teleangiektasien und ein vermehrtes Auftreten von Lymphödemen.

1.7.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist eine der wichtigsten Grundsäulen der Therapie des Mammakarzinoms. Für die Chemotherapie stehen verschiedenste zytostatische Medikamente zur Verfügung, die in unterschiedlichen Zyklen und Schemata verwandt werden. Es gibt sowohl die Möglichkeit der adjuvanten, als auch der neoadjuvanten Therapie. Die neoadjuvante Chemotherapie ist die Standardbehandlung bei inflammatorischen Mammakarzinomen, lokal fortgeschrittenen oder primär inoperablen Tumoren (64) (65) (66). Sie ist außerdem eine Therapieoption für Patientinnen, bei denen eine Mastektomie indiziert ist, die jedoch eine BET wünschen (66). Der Effekt zeigt sich bei Patienten mit hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten (67). Im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie besteht bei der neoadjuvanten Chemotherapie kein Unterschied bzgl. des Gesamtüberlebens (68). Das über viele Jahre zum Standard in der zytostatischen Therapie des Mammakarzinoms gehörende CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluouracil) ist mittlerweile zugunsten anderer Schemata verlassen worden und wird inzwischen nur noch in bestimmten Fällen eingesetzt, wenn die empfohlenen Substanzen, z.B. aufgrund von Unverträglichkeit, nicht eingesetzt werden können. In einer Dreierkombinationstherapie z.B. als FEC (5-Fluouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) oder FAC (5-Fluouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) konnte eine Überlegenheit gegenüber CMF gezeigt werden (69). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine anthrazyklinhaltige (Doxorubicin,

Epirubicin) Kombinationschemotherapie als Standardchemotherapie sinnvoll ist. Die Indikationsstellung ist vom Nodalstatus und vom Hormonrezeptorstatus unabhängig (EBCTCG 2006). Eine Kombination kann mit Taxanen, 5-Fluouracil, Methotrexat und Cyclophosphamid erfolgen. Bei nodalpositiven Karzinomen sollten nach den aktuellen St. Gallen-Empfehlungen taxanhaltige Substanzen (Paclitaxel, Docetaxel) eingesetzt werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit positivem Lymphknotenstatus und negativem Hormonrezeptorstatus von einer Therapie mit Taxanen profitieren (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76). Weiterhin stehen eine Vielzahl verschiedener, durch unterschiedliche Studien betreute Chemotherapieschemata zur Verfügung.

Zu den allgemeinen Nebenwirkungen der Chemotherapien zählen vor allem Alopezie, Blutbildveränderungen und starke Übelkeit. Außerdem können weitere, den unterschiedlichen Substanzen entsprechend, spezifische Nebenwirkungen auftreten.

1.7.4 Therapie mit Bisphosphonaten

Bisphosphonate stellen eine Therapieoption, vor allem beim ossär metastasierten Mammakarzinom, dar. Diese venös oder oral zu applizierenden Substanzen hemmen die Osteoklasten, die für den Abbau von Knochensubstanz verantwortlich sind. Hierdurch können häufige Komplikationen, wie pathologische Frakturen, verhindert werden (77). Außerdem wird eine Wirkung gegen Knochenschmerzen beschrieben (78). Es ist derzeit noch nicht abschließend geklärt, ob eine adjuvante Therapie mit dieser Substanzgruppe die Möglichkeit einer Prävention von Knochenmetastasen bietet. Ebenfalls nicht sicher geklärt ist, ob ein Fortführen der Bisphosphonattherapie bei Fortschreiten der Knochenmetastasierung sinnvoll ist. Zur Zeit wird dies aber empfohlen (79).

1.7.5 Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Monoklonale Antikörper werden seit einiger Zeit in der Therapie maligner Tumorerkrankungen eingesetzt. Monoklonale Antikörper, die in der Therapie des Mammakarzinoms eine Rolle spielen, sind Trastuzumab (Herceptin[®]) und Bevacizumab (Avastin[®]). Trastuzumab richtet sich gegen den HER-2/neu-Rezeptor. HER-2/neu (Human epidermal growth factor receptor 2) ist ein Onkogen, welches sich auf Chromosom 17 befindet und für einen Transmembran-Tyrosin-Kinase-Rezeptor kodiert. Dieser gehört zu einer Familie von vier membranständigen

Rezeptoren (HER1-HER4) und ist an der Regulation des Zellwachstums beteiligt (80) (81) (82) (83) (84).

Sowohl Genamplifikation als auch Rezeptorüberexpression finden sich in ca. 20-30% aller Mammakarzinome (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92). Es konnte gezeigt werden, dass die Überexpression von HER-2/neu einen unabhängigen prognostischen Risikofaktor darstellt. Patienten, deren Tumor diese Überexpression aufweist, haben eine insgesamt schlechtere Prognose bzgl. des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens; ihre Tumoren zeichnen sich durch besonders hohe Aggressivität, ein hohes Rezidivpotential und ein höheres Metastasierungsrisiko aus (93). Außerdem wird derzeit davon ausgegangen, dass das Ansprechen auf Therapien bei diesen Tumoren insgesamt schlechter ist, was ebenfalls zu einer Prognoseverschlechterung führt. Daher wird der HER-2/neu-Status in der St. Gallener Risikoklassifikation auch berücksichtigt (43).

Trastuzumab bindet als monoklonaler Antikörper spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne von HER-2/neu, was die Weiterleitung von Proliferationsreizen unterbindet (94). Dies führt dann wiederum zu einer Wachstumshemmung der HER-2/neu-exprimierenden Mammakarzinomzellen (95) (96) (97) (98). Seit 2000 ist Trastuzumab für die Therapie des HER-2/neu-überexprimierenden, metastasierten Mammakarzinoms zugelassen (99). Inzwischen konnte die Wirksamkeit von Trastuzumab auch im adjuvanten Stadium durch Studien nachgewiesen werden. In der HERA-Studie konnte gezeigt werden, dass Trastuzumab bei Patienten mit HER-2/neu-überexprimiertem Mammakarzinom das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert (100). Daher ist Trastuzumab seit Mai 2006 auch für die adjuvante Therapie nach einer Operation, Chemotherapie und, falls notwendig, Strahlentherapie zugelassen. Die Testung auf eine Überexpression sollte bereits zum Zeitpunkt der Diagnose und mit standardisierten Testmethoden durchgeführt werden. Die Standardmethode ist der HercepTest[®], bei dem eine immunhistochemische Färbung stattfindet. Die Überexpression wird anhand eines Scores von 0 bis 3+ angegeben. Als eindeutig negativ gilt das Ergebnis bei einem Score von 0 oder 1+. Als eindeutig positiv anzusehen ist ein Score von 3+. Bei einem Score 2+ als Ergebnis der immunhistochemischen Messung schließt sich zur eindeutigen Entscheidung einer Überexpression die Testung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an (101) (102).

Patienten mit HER-2-positiven Tumoren (immunhistochemisch Score 3+ und/oder FISH positiv) sollten über 1 Jahr eine Behandlung mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab kann sequenziell zu einer Anthrazyklin-(Taxan)-haltigen Chemotherapie oder simultan zu einem Taxan eingesetzt werden (103). Ob eine Fortführung der Therapie nach einer Progression der Erkrankung sinnvoll ist, ist derzeit nicht klar. Die Fortführung sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen (104) (105).

Bevacizumab (Avastin®) richtet sich als Antiangiogenesemedikament gegen VEGF (vascular endothelial growth factor), welcher wesentlich an der Gefäßneubildung beteiligt ist. Seine Wirkung gegen den Tumor beruht auf einer Verhinderung dessen Blutzufuhr (106). Bevor Bevacizumab als Medikament zur Therapie des Mammakarzinoms an Bedeutung gewann, wurde es in der Therapie anderer Tumoren, z.B. des kolorektalen Karzinoms eingesetzt (107). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel im Vergleich mit einer alleinigen Therapie mit Paclitaxel bei Patienten mit Mammakarzinom zu einer Erhöhung des progressionsfreien Überlebens führt (108).

1.7.6 Endokrine Therapie

Der Einfluss von Steroidhormonen auf Verlauf und Prognose des Mammakarzinoms wurde schon vor über hundert Jahren von Sir George Beatson beschrieben (109). Er machte die Beobachtung, dass die Ovariectomie prämenopausaler Frauen zu einer Regression eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms führen kann (110). Dies war der Durchbruch und Beginn der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms. Heute gehört die endokrine Therapie, die sich diesen Zusammenhang zu Nutze macht, zum Standard in der Therapie des Mammakarzinoms und hat einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Heilungschancen von Brustkrebspatienten geleistet. 60% aller primären Mammakarzinome sind östrogenrezeptorpositiv, im Gegensatz dazu findet sich in nur 6 bis 10% der benignen Mammatumoren eine Östrogenexpression (111) (112). Östrogene führen zu einer Stimulation des Drüsenepithels der Brustdrüse. Zur Verdeutlichung deren Wirkweise soll die Östradiolwirkung am Östrogenrezeptor, der in den 60er Jahren erstmals identifiziert werden konnte, erläutert werden (113) (114). Der Östrogenrezeptor ist ein Polypeptid mit 595 Aminosäuren. Er besitzt drei hochkonservierte DNA Regionen. Region 1 befindet sich im Inneren des Moleküls und enthält die DNA Bindungsdomäne, diese besteht wiederum aus 66 Aminosäuren (115). Die Regionen

2 und 3 befinden sich am C-terminalen Ende und enthalten die Hormonbindungsdomäne (116). Neben dieser Art des Rezeptors wird außerdem noch ein membranständiger Östrogenrezeptor beschrieben. Diese membranständigen Rezeptoren sind an G-Proteine gekoppelt. Deren Aktivierung führt über Signaltransduktionswege zur Aktivierung der MAP kinase (Mitogen-activated Protein-Kinase). Die Aktivierung solcher Kaskaden führt dann zur Proliferation von Zellen (117).

Wenn Östradiol an den nukleären Östrogenrezeptor reversibel bindet, wird ein „Chaperone“-Protein freigesetzt. Dieses ist vorher an den Östrogenrezeptor gebunden (118). Es erfolgt dann eine Verknüpfung von zwei Östrogen-Östrogenrezeptorkomplexen. Die Verknüpfung erfolgt in Form eines Dimers. Die räumliche Struktur dieses Dimers macht eine spezifische Bindung an bestimmte Stellen der DNA des Zellkerns, sogenannte Response-Stellen, möglich. Durch diese spezifische Bindung werden nun Transkriptionsprozesse auf der DNA aktiviert (119). Der Östrogenrezeptor besitzt zwei transaktivierende Domänen, AF1 und AF2, die beide aktiv sein müssen, um die oben beschriebenen Prozesse zu ermöglichen. Östradiol bewirkt also nach Bindung an den Östrogenrezeptor und Anlagerung an die DNA eine Ablesung von Genen und deren Translation, die eine proliferationsfördernde Wirkung entfalten können (120). Diese Transkriptionsaktivierung kann durch bestimmte Koaktivatoren oder Korepressoren beeinflusst werden (121).

Der Progesteronrezeptor kommt in zwei Isoformen vor und hat somit eine Sonderstellung in der Familie der Steroidhormonrezeptoren. Die eine Form ist PR-A-, die andere PR-B-Form. Synthese und Progesteronexpression werden durch Estradiol stimuliert. Progesteron hingegen reprimiert und inhibiert seinen Rezeptor.

Die Zellproliferation und das Überleben maligner Zellen werden über intrazelluläre Signalübertragungsmoleküle gesteuert. Diese Moleküle werden u.a. durch hormonelle Reize aktiviert. In malignen Zellen findet sich ein Ungleichgewicht stimulierender und hemmender Signale. Beim Mammakarzinom spielen wachstumsfördernde Hormonrezeptoren eine wichtige Rolle (122).

Folgende Abbildungen 1 und 2 stellen wichtige Signalübertragungswege schematisch dar.

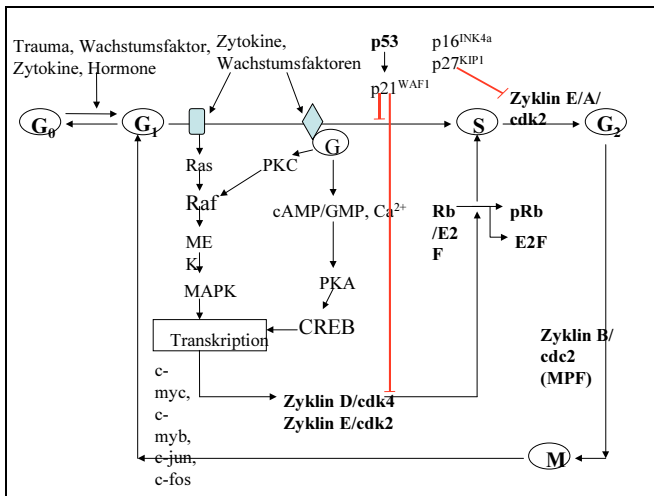


Abb. 1 Signalübertragungswege, deren Inhibitoren im Zusammenhang mit den Zellzyklusphasen und Aktivierung wachstumsfördernder Signalübertragungswege durch Botenstoffe

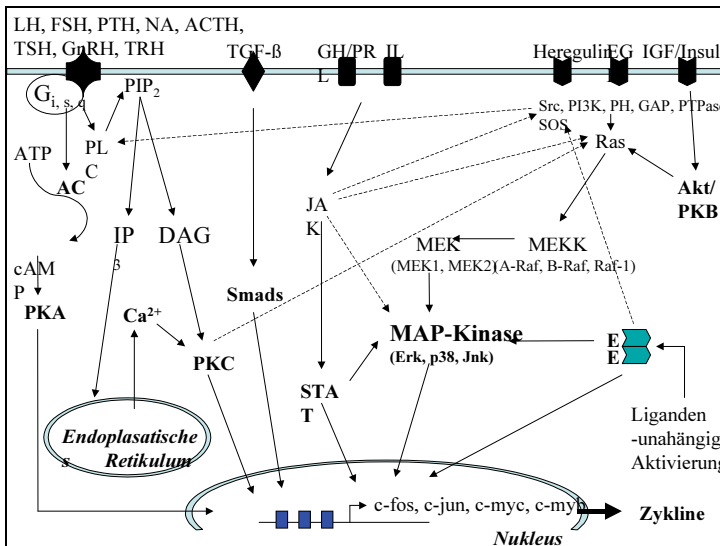


Abb. 2 Interaktion wachstumsfördernder Signalübertragungswege und Signalübertragung bis zum Zellkern

Da Mammakarzinome hormonabhängig wachsen können, ist die Steroidrezeptorbestimmung des Mammakarzinoms von wesentlicher Bedeutung. Sie spielt die entscheidende Rolle bei der Frage, ob im entsprechenden Fall eine endokrine Therapie durchgeführt wird. Die wichtigsten Medikamente, die in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt werden, sind zum einen das klassische Antiöstrogen Tamoxifen (Nolvadex[®]), welches zur Gruppe der selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) gehört, die Gruppe der Aromataseinhibitoren, sowie die Gruppe der GnRH Analoga. Ein weiteres wichtiges Medikament in der Therapie hormonrezeptorpositiver Mammakarzinome ist der Östrogenrezeptor-down-Regulator Fulvestrant (123). Der Vollständigkeit halber soll hier auch die Möglichkeit der Ovariectomie und ovariellen Bestrahlung, im Sinne einer Kastration, erwähnt werden. Diese Therapieansätze kommen jedoch heute nur noch extrem selten zum Einsatz, da deren Effekt auch medikamentös erreicht werden kann (51).

Tamoxifen war das erste Antiöstrogen, das in der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eingesetzt wurde. Seine Wirkung beruht auf einer Blockade der Östrogenrezeptoren. Die Substanz war ursprünglich als Verhütungsmittel gedacht, wurde aber 1971 in England erstmals für die Mammakarzinomtherapie in einer Studie zugelassen (124). Bei der Substanz Tamoxifen handelt es sich um ein Triphenylderivat. Es konkurriert mit Östradiol um die Bindung am Östrogenrezeptor und wirkt als selektiver Modulator des Östrogenrezeptors, wodurch östrogenspezifische Wirkungen zum Teil verhindert werden. Folgende Abbildung 3 zeigt die Strukturformel von Tamoxifen:

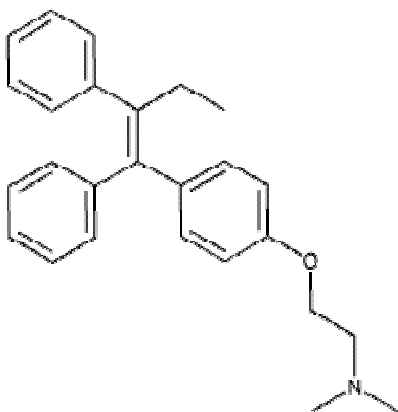


Abb. 3 Strukturformel Tamoxifen

Bindet Tamoxifen an den Östrogenrezeptor, kommt es wie bei der Bindung von Östradiol an den Rezeptor zur Ausbildung eines Dimers. Die Dimere der Östrogenrezeptor-Tamoxifen-Komplexe haben jedoch eine veränderte dreidimensionale Struktur. Die Konformation des Östrogenrezeptors ändert sich so, dass eine Domäne (AF1 Domäne) aktiviert ist, die andere Domäne (AF2-Domäne) bleibt hingegen inaktiv. Im Gegensatz dazu kommt es bei Bindung von Östradiol zu einer vollständigen Aktivierung beider transaktivierender Domänen, AF1 und AF2 (125). Im Zustand der Bindung mit Tamoxifen ist der Östrogenrezeptor also nur partiell aktiv. Promotoraktivierungen sind möglich bei deren Abhängigkeit von AF1. Tamoxifen wirkt also nur als ein partielles Antiöstrogen und besitzt nicht nur östrogen-antagonistische Eigenschaften sondern ebenfalls östrogen-agonistische Eigenschaften (126). Seine Wirkung ist also demnach abhängig davon, ob es auf AF1- oder AF2-dominierende Zellen trifft. In der Brust findet sich Gewebe, dessen Zellen AF 2 dominiert sind. Hier zeigt sich durch Tamoxifen, der bei der Therapie des Mammakarzinoms gewünschte östrogen-antagonistische Effekt (126) (127). Im Knochen und im Gewebe des Uterus findet man zum Beispiel jedoch vor allem AF1 dominierende Zellen. Hier zeigt sich also demnach ein östrogen-agonistischer Effekt. Dieser Effekt ist von großer klinischer Bedeutung, denn der östrogen-agonistische Effekt von Tamoxifen am Uterus kann zur Entwicklung eines Endometriumkarzinoms führen (126). Sowohl Östradiol, als auch Tamoxifen, führen zu einer Ablesung bestimmter Gene und deren Translation oder Inhibition. Tamoxifen führt auch zu einer Beeinflussung von Wachstumsfaktoren. Es hemmt diese und kann somit zu einer Blockierung des Zellzyklus von Tumorzellen führen. Die Tumorzellen verbleiben in der frühen G1 Phase des Zellzyklus. Es kann deshalb keine Zellteilung mehr stattfinden und das Tumorgewebe ist nicht mehr in der Lage zu proliferieren.

Neben dieser spezifischen Wirkung von Tamoxifen über den Östrogenrezeptor gibt es noch weitere zelluläre Wirkungen des Medikamentes, die sich positiv auf den Verlauf einer Mammakarzinomkrankung auswirken können. Hierdurch erklärt sich auch der zum Teil positive Effekt von Tamoxifen bei Tumoren, die keine Östrogenrezeptoren exprimieren. Zu diesen Wirkungen zählen mehrere Mechanismen (s.a. Abbildung 1, 2). Tamoxifen führt zu einer Verminderung der Plasmakonzentration von IGF1 (Insulin-like-growth-factor), das eine proliferative Wirkung auf östrogenrezeptorpositive und östrogenrezeptornegative Zellen zeigt (128) (129). Die Produktion des Stoffes TGF-beta wird durch Tamoxifen aktiviert.

TGF-beta wirkt wachstumshemmend auf Tumorzellen des Mammakarzinoms und verhindert die Neovaskularisation von Tumorgewebe (130). Inhibiert wird durch Tamoxifen die Proteinkinase C, ein membranständiges Protein, das für Zellwachstum und Zelldifferenzierung verantwortlich ist (131) (132). Das Enzym Cadmodulin, das eine zellproliferierende Wirkung zeigt, wird durch Tamoxifen ebenfalls gehemmt (132).

Tamoxifen wird gut über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Seine Metabolisierung findet in der Leber statt. Die Metaboliten werden über die Galle und den Stuhl ausgeschieden. Geringe Mengen werden jedoch auch über die Niere ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten von Tamoxifen sind N-Desmethyltamoxifen und 4-Hydroxytamoxifen. Auch diese weisen eine antiöstrogene Wirkung auf und tragen somit auch zur antitumorösen Wirkung der Therapie bei. Einige der Metaboliten haben auch östrogene Eigenschaften. Tamoxifen und seine Metaboliten sind zu 98% an Plasmaproteine gebunden. An Östrogenrezeptoren werden nur freies Tamoxifen oder seine Metabolite gebunden. Die steady-state-Konzentration von Tamoxifen wird bei einer Dauertherapie nach ca. 4 Wochen erreicht. Die Metabolite brauchen für diesen Prozess etwa doppelt so lang. Auch nach Absetzen der Therapie sinkt der Serumspiegel von Tamoxifen schneller ($t^{1/2}=7d$) als der Serumspiegel von N-Desmethyltamoxifen ($t^{1/2}=14d$) (133). Das Blutserum ist erst nach einigen Wochen frei von Tamoxifen und seinen Metaboliten. Im Gewebe kann es zum Teil noch nach mehreren Monaten nachgewiesen werden. Tamoxifen ist in der Lage bei zerebral metastasierten Mammakarzinompatienten die Blut-Hirnschranke zu überschreiten, was auf ein Fehlen der Blut-Hirnschranke in neugebildeten Tumorgefäßen hindeutet. Es gibt außerdem Hinweise, dass Tamoxifen die Chorionkapillaris penetriert (134). Eine Nachweisbarkeit von Tamoxifen in Kammerwasser und Glaskörper wird ebenfalls beschrieben (135). Neben den für die Therapie des Mammakarzinoms positiven Effekten, können bestimmte für Tamoxifen typische Nebenwirkungen auftreten. Diese sind zum Teil sowohl auf die antiöstrogenen Effekte, als auch auf die östrogen-agonistischen Effekte von Tamoxifen zurückzuführen. Eine gefürchtete Komplikation bzw. Nebenwirkung bei der Behandlung mit Tamoxifen ist auf dessen östrogen-agonistische Wirkung auf das Gewebe des Uterus zurückzuführen. Während der Behandlung kann es zu proliferativen Veränderungen des Endometriums kommen. Diese können sich in Form einer Endometriumhyperplasie, Endometriumpolypen, einer Endometriose oder

auch in Form einer malignen Veränderung im Sinne eines Endometriumkarzinoms zeigen. Das Risiko hierfür steigt während einer Behandlung mit Tamoxifen an. Des Weiteren kann es zur Entwicklung von Thrombosen, Embolien, Hitzewallungen und Depressionen kommen (126). Vor allem am Beginn einer Therapie mit Tamoxifen kann es bei Patienten mit einer Knochenmetastasierung zu einer Hyperkalzämie kommen. Bei Patienten, die sich noch in der prämenopausalen Phase befinden, kann es zu Zyklusstörungen mit entsprechender Symptomatik kommen. Ebenfalls wird das Auftreten von Corneaveränderungen und Sehstörungen als Nebenwirkung beschrieben (136). Es sind jedoch auch positive Nebenwirkungen beschrieben, zum Beispiel die Besserung einer vorhandenen Osteoporose und eine Verbesserung der Serumcholesterinwerte (137) (138).

Aromatasehemmer sind neben Tamoxifen eine Gruppe pharmakologischer Substanzen, die in der letzten Zeit immer mehr an Bedeutung in der Brustkrebstherapie gewonnen haben. Sie greifen im Gegensatz zu Tamoxifen an einer anderen Stelle an. Aromatasehemmer sind in der Lage, schon die Produktion von Östrogen aus Testosteron zu verhindern und somit den Östrogenspiegel im Blut zu senken. Dies geschieht über eine Blockierung des Enzyms Aromatase. Das Enzym Aromatase fungiert als Katalysator bei der Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen. Es ist der geschwindigkeitslimitierende Faktor bei der Biosynthese von Östrogenen (139) und stellt eine spezifische Form eines Cytochrom-P-450-Komplexes dar, ein Cytochrom-P-450-Hämprotein. Dieser Komplex ist wiederum ein Produkt des Gens CYP 19 (140). Dieses katalysiert zusammen mit der NADPH-Cytochrome-P-450-Reduktase die Umwandlung von C19 Steroiden zu Östrogenen. Über drei Hydroxylierungsschritte werden die Androgene Androstendion und Testosteron zu Östron und Östradiol umgewandelt. Dies geschieht über mehrere Zwischenstufen unter Verbrauch von Sauerstoff und NADPH. Hierbei wird das C19 Atom als Ameisensäure abgespalten und der Ring A des Steroidgerüsts aromatisiert (141). Die Aromatase kommt bei Frauen und Männern in unterschiedlichen Geweben und dort auch in unterschiedlicher Konzentration vor. In der Prämenopause sind die Ovarien der Hauptbildungsort von Östrogenen (142). Nach der Menopause werden Östrogene hauptsächlich extragonadal gebildet, vor allem im Fett- und Muskelgewebe (143, 144). Adipöse Frauen weisen aufgrund ihres erhöhten Körperfettanteils einen insgesamt höheren Östrogenspiegel auf. Dieses Phänomen zeigt sich auch in malignem Mammagewebe, in welchem die

Östradiolkonzentration höher ist als in gesundem Gewebe (145). Es weist ebenfalls im Vergleich zu umliegendem benignen Mammagewebe eine erhöhte Aktivität der Aromatase auf (146) (147). Das Enzym Aromatase spielt also in der Proliferation hormonabhängiger Tumoren eine sehr entscheidende Rolle. Deshalb ist in der Behandlung von Brustkrebs die effektive Blockade der Östrogenwirkung von großer Bedeutung. Die Gruppe der Aromatasehemmer kann in zwei große Untergruppen eingeteilt werden, die steroidal und die nicht steroidal. Zur Gruppe der steroidal Aromataseinhibitoren gehört z. B. Exemestan (Aromasin®). Wichtige Vertreter der Gruppe der nicht steroidal Aromatasehemmer sind Anastrozol (Arimidex®) und Letrozol (Femara®) (148). Folgende Tabelle 5 zeigt die Klassifikation der Aromataseinhibitoren.

Tab. 5 Klassifikation der Aromataseinhibitoren

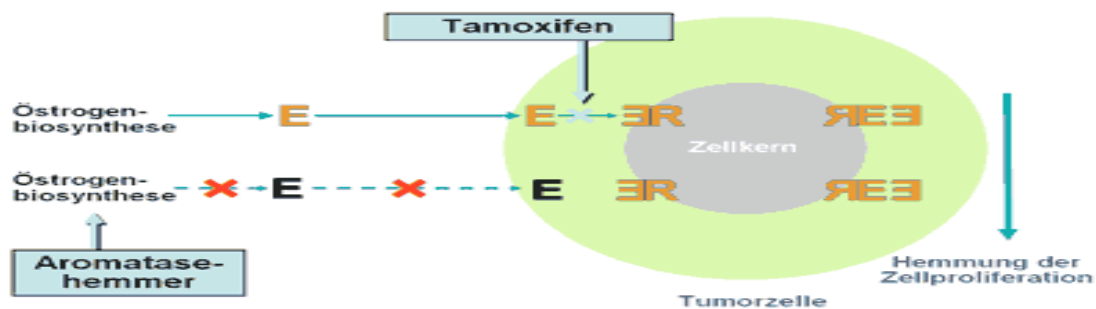
Generation	Steroidal	Nicht steroidal
3.	Exemestan	Anastrozol Letrozol Vorozole

Bei der Wirkung steroidal Aromataseinhibitoren kommt es zu einer potenten irreversiblen Inhibition der Aromatase und dadurch zu einer Verhinderung der Umwandlung von Androgenen in Östrogene. Diese Substanzen konkurrieren als kompetitive Inhibitoren um die Bindungsstelle im aktiven Zentrum des Enzyms (139). Es kommt hierbei zu einer weitgehend irreversiblen oder auch kovalenten Bindung des Wirkstoffs an die Substratbindungsstelle des Enzyms für Steroide. Diese antagonistische Bindung wird erst durch erneute Enzymsynthese aufgehoben. Die Wirkung nicht steroidal Aromataseinhibitoren zeichnet sich durch eine reversible Bindung an die Substratbindungsstelle aus. Es sind kompetitive Antagonisten, die mit dem natürlichen Liganden um dessen Bindungsstelle konkurrieren. Es kommt außerdem zu einer direkten Blockierung des Aromatisierungsprozesses durch eine Blockade des Elektronentransportes. Diese Substanzen enthalten ein Heteroatom, das die steroidale Hydroxylierung durch Bindung an das Eisenatom des P-450-Komplexes verhindert (139). Bei beiden Gruppen (steroidal, nicht steroidal) ist es für den Wirkmechanismus von entscheidender Bedeutung, dass immer Wirkstoff im Blutkreislauf vorhanden ist. Das Aromataseenzym hat eine sehr kurze Halbwertszeit

und wird ständig nachgebildet. Eine wirkliche Inaktivierung der Aromatase ist also demnach nicht möglich. Dieses wäre nur durch eine Blockierung des Gens CYP 19 möglich, welches für die ständige Nachbildung verantwortlich ist.

Nebenwirkungen der Therapie mit Aromatasehemmern sind Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Gelenksbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen. Gelegentlich treten unter der Therapie Vaginalblutungen und Hypercholesterinämien auf. Sehr selten kommt es auch zu allergischen Reaktionen und Hautausschlägen. Unter der Therapie mit Aromataseinhibitoren kann es außerdem zu einer Reduktion der Knochendichte und zu einem erhöhten Osteoporoserisiko kommen, welches wiederum zu einer erhöhten Frakturneigung führen kann (148).

Die folgende Abbildung 4 verdeutlicht im Vergleich die unterschiedlichen Angriffsorte von Tamoxifen und Aromatasehemmern (149).



E=Östrogen

ER=Östrogenrezeptor

Abb. 4 Angriffsorte von Tamoxifen und Aromatasehemmern

GnRH Analoga, sogenannte Enantone, wie Goserelin (Zoladex®), wirken über eine Verminderung der ovariellen Östrogensynthese. Sie wirken auf die Hypophyse im Sinne einer Überstimulation und führen somit zu einer verminderten Gonadotropinausschüttung. Dies führt wiederum zu einer Verminderung der FSH und LH Konzentration, was letztendlich einer funktionellen Ovariectomie entspricht. Diese Ausschaltung der Ovarialfunktion stellt eine wirksame adjuvante Behandlung prämenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom dar. In Studien konnte bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom Remissionsraten von bis zu >40% gezeigt werden (150) (151). Wichtige Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe sind vor allem Symptome, die den Beschwerden während der

Wechseljahre ähneln können, unter anderem eine stärkere Gewichtszunahme, sowie nachlassende Libido.

Die Ergebnisse der ZEBRA-Studie zeigen, dass eine Behandlung mit Goserelin bezüglich des DFS (disease-free-survival) eine effektive Alternative zur Chemotherapie mit CMF bei prämenopausalen Patienten mit östrogenrezeptorpositivem und nodalpositivem Brustkrebs darstellt (152).

Die endokrine Therapie ist seit vielen Jahren Inhalt zahlreicher Studien und Forschungsprojekte, so dass Empfehlungen zu dieser Therapieform einem sehr starken Wandel unterworfen sind. Generell ist nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2008 bei allen Patienten mit Östrogen- u./o. Progesteronrezeptor-positiven Tumoren eine endokrine Therapie indiziert, die nach abgeschlossener Chemotherapie begonnen werden soll (153) (154). Daten des Overviews der EBCTCG zeigen, dass für die adjuvante Therapie mit Tamoxifen für alle Frauen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen, unabhängig von Nodalstatus, Menopausenstatus und Chemotherapie ein Nutzen besteht. Es konnte nach den Ergebnissen der EBCTCG 2005 und 2006 gezeigt werden, dass die Tamoxifeneinnahme zu einer Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit und der Sterblichkeit führt. Um eine Entscheidung bzgl. einer endokrinen Therapie treffen zu können, sollten sowohl der Östrogen-, als auch der Progesteronrezeptorstatus des zu behandelnden Tumors bekannt sein, denn die Wirksamkeit der endokrinen Therapie hängt stark von der Expression beider Hormonrezeptoren ab, also nicht ausschließlich von der Östrogenexpression (155). So konnte gezeigt werden, dass die Remissionsrate bei positivem Östrogen- u. Progesteronrezeptor unter endokriner Therapie am stärksten war, nämlich 50-75 %. Waren der Östrogen- und der Progesteronrezeptor negativ, lag die Remissionsrate nur bei unter 10% (155). Da die aktuellen Empfehlungen zur endokrinen Therapie zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen unterscheiden, sollte der Hormonstatus bekannt sein.

Nach den Empfehlungen der DGGG 2008 sollen prämenopausale, hormonrezeptorpositive Patienten Tamoxifen 5 Jahre oder Goserelin (Zoladex®) 2-3 Jahre und Tamoxifen für 5 Jahre erhalten. Hierbei sollte die Therapie mit GnRH-Analoga über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden (156). Die primäre Gabe eines Aromatasehemmers statt Tamoxifen sollte nach diesen Empfehlungen nur als

Zweitoption angesehen werden. Allerdings kann ein späterer Wechsel von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer erwogen werden.

Postmenopausale Patienten können nach den Empfehlungen der DGGG 2008 für 5 Jahre Tamoxifen erhalten, wenn sie zur Gruppe der Patienten zählen, die ein niedriges Risiko haben. Bis vor einigen Jahren entsprach es dem klinischen Standard, bei allen postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Patienten zunächst eine Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag über 5 Jahre durchzuführen. Bei vorheriger Unterbrechung sollte die Therapie dann in der Vergangenheit solange fortgesetzt werden, bis eine Gesamttherapiedauer von 5 Jahren erreicht war, oder es konnte erneut die Einnahme für 5 Jahre erfolgen. Eine weitere Therapie sollte nach 5 Jahren nicht mehr erfolgen (157). Kam es innerhalb dieser Zeit zum Progress der Erkrankung im Sinne einer Metastasierung oder eines Rezidivs, wurde die Therapie auf einen Aromatasehemmer umgestellt. Ebenso bei einem Progress der Erkrankung nach abgeschlossener 5-jähriger Tamoxifentherapie wurden dann Aromataseinhibitoren eingesetzt. In Studien konnte aber bei sicher postmenopausalen Frauen, sowohl hinsichtlich der Effektivität als auch der geringeren Nebenwirkungen eine Überlegenheit der Aromatasehemmer der dritten Generation gegenüber Tamoxifen nachgewiesen werden (158) (159) (160). In der ATAC-Studie konnte für eine Anastrozol-Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tamoxifen ein signifikant verbessertes DFS nachgewiesen werden (158).

Für den Einsatz von Aromataseinhibitoren stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Bei entsprechender Risikokonstellation können sicher postmenopausale Patienten über 5 Jahre einen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) erhalten (161) (158).

Alternativ kann zunächst für 2-3 Jahre eine Therapie mit Tamoxifen und eine anschließende Umstellung auf einen Aromatasehemmer (Exemestan, Anastrozol) erfolgen. Studien zeigten auch hier einen Vorteil gegenüber der alleinigen Therapie mit Tamoxifen. So wurde in der ARNO 95- und der ABCSG 8-Studie die Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre mit einer Therapie mit Tamoxifen für 2 Jahre und anschließender Umstellung auf Anastrozol für 3 Jahre untersucht. Hierbei zeigte sich für die auf Anastrozol umgestellte Patientengruppe eine 40%ige Risikoreduktion. (162). In der ARNO-Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil für den Aromatasehemmer (163).

Ebefalls möglich ist eine erweiterte endokrine adjuvante Therapie nach 5 Jahren Tamoxifen. Hier kann für weitere 2-5 Jahre eine Therapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) angeschlossen werden. Es konnte eine signifikante Senkung des distanten Rezidivrisikos gezeigt werden. Für Patienten mit Befall der axillären Lymphknoten konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (159).

Grundsätzlich sollte eine Antihormontherapie bei hormonrezeptorpositiven Patienten nach erfolgter Chemotherapie begonnen werden. Die gleichzeitige Therapie erscheint nach bisherigem Kenntnisstand nicht sinnvoll (164) (165). Falls jedoch aufgrund von Kontraindikationen eine Chemotherapie nicht möglich ist, obwohl diese bei Inoperabilität des Tumors indiziert wäre, ist eine Antihormontherapie bei entsprechendem Rezeptorstatus sinnvoll. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach einer entsprechenden Therapie mit einem Aromatasehemmer, in diesen Fällen zu einem höheren Prozentsatz die Möglichkeit einer BET ergab, als unter der Therapie mit Tamoxifen (166).

Eine neoadjuvante endokrine Therapie kann durchgeführt werden, wenn eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind. In diesem Fall sollten Aromatasehemmer der dritten Generation gegeben werden (167).

Folgende Tabellen fassen die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach St. Gallen nach entsprechender Einteilung zusammen. Tabelle 6 zeigt die Behandlungsgruppen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms entsprechend der Hormonempfindlichkeit nach St. Gallen 2005. Tabelle 7 zeigt die Behandlungsempfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach St. Gallen 2007.

Tab. 6 Behandlungsgruppen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms entsprechend der Hormonempfindlichkeit/Konsensus St. Gallen 2005 (43)

Behandlungsgruppe	Kriterien
Hormonempfindlichkeit	Expression von Östrogen-und Progesteronrezeptoren ($\geq 10\%$ positive Zellen) <u>und</u> hohe Wahrscheinlichkeit eines deutlichen Nutzens einer endokrinen Therapie
Ungewisse Hormonempfindlichkeit	Expression von Östrogen-und/oder Progesteronrezeptoren <u>aber</u> ungewisser Nutzen einer endokrinen Therapie z.B. aufgrund eines oder mehrerer der folgenden Eigenschaften : <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Expression von Östrogen-und Progesteronrezeptoren • Fehlende Expression des Progesteronrezeptors • HER-2/neu Überexpression oder Gen-Amplifikation • Hohes Ausmaß mikrometastatischen Befalls • Expression von uPA und PAI 1 • Hohe proliferative Aktivität des Tumors
Hormonunempfindlichkeit	Fehlende Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Tab. 7 Behandlungsempfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach St.Gallen 2007

Risiko	Hormon-empfindlichkeit	Ungewisse Hormon-empfindlichkeit	Hormon-unempfindlichkeit
<u>niedrig</u>	ET	ET	-
<u>mittel</u>	ET <i>oder</i> CT+ET	CT+ET	CT
HER-2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab
<u>hoch</u>	CT+ET	CT+ET	CT
HER-2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab

CT=Chemotherapie

ET=endokrine Therapie

1.8 Fragestellung / Zielsetzung

Die endokrine Therapie des Mammakarzinoms war in den letzten Jahren Inhalt zahlreicher Studien und ist einer der Forschungsschwerpunkte in der onkologischen Gynäkologie. Zu der Frage, ob und unter welchen Voraussetzungen eine Veränderung des Hormonrezeptorstatus im Verlauf einer Brustkrebserkrankung stattfindet, wird jedoch in der aktuellen Literatur relativ wenig beschrieben. Insbesondere findet man nur wenige Daten über die Veränderung des Hormonrezeptorstatus nach antihormoneller Therapie. Schon in den 80er Jahren wurde aber bereits in der Literatur eine mögliche Veränderung des Hormonrezeptorstatus im Verlauf einer Brustkrebserkrankung beschrieben (168) (169) (170) (171). Dieser Effekt wird auch zu späteren Zeitpunkten in der Literatur häufig unter der Fragestellung des Rezeptorverlustes als Begründung für das nicht Ansprechen auf eine endokrine Therapie erläutert (172) (173). Es finden sich jedoch auch Daten, die bereits andeuten, dass das Nichtansprechen, z.B. auf Tamoxifen,

nicht allein dem Verlust der Östrogenrezeptorexpression zugeschrieben werden darf (174).

Klinisch bleibt es häufig unklar, ob es im Rezidivfall oder beim Auftreten einer Metastase zu einer entsprechenden Veränderung gekommen ist. Dies ist dadurch zu begründen, dass insbesondere Fernmetastasen einer Biopsie schlecht oder überhaupt nicht zugänglich sind. Die Diagnosestellung erfolgt hier im klinischen Alltag oftmals aus der Klinik oder Bildgebung, also ohne histologische Beurteilung und Bestimmung des Hormonrezeptorstatus. Dies führt dann dazu, dass zur Therapieentscheidung über eine antihormonelle Therapie der Rezeptorstatus des adjuvanten Stadiums herangezogen wird. Die Wirksamkeit einer entsprechenden endokrinen Therapie kann hier also nur abgeschätzt werden und nicht anhand eines positiven Rezeptorstatus als sinnvoll und wirksam eingestuft werden. Eine unter Umständen stattgefundene Veränderung des Rezeptorstatus, im Sinne eines Verlustes der Hormonrezeptorexpression, bleibt somit unerkannt. Patienten erhalten in diesem Fall eventuell eine antihormonelle Therapie, deren Wirksamkeit nicht sicher ist. Um zu ermitteln, wie sich der Hormonrezeptorstatus im Verlauf einer Brustkrebserkrankung nach endokriner Therapie verändert, um genauere Aussagen über eine Wirksamkeit einer Antihormontherapie zu treffen, wurde eine Analyse der Hormonrezeptoren bei primär östrogenrezeptorpositiven Patienten im Rezidiv und im metastasierten Stadium nach endokriner Therapie vorgenommen.

2. Material und Methoden

Um der o.g. Fragestellung der Veränderung des Hormonrezeptorstatus unter endokriner Therapie des Mammakarzinoms nachzugehen, wurde eine retrospektive Analyse von Patientenkollektiven (von Mai 2004 bis Januar 2007) der Frauenklinik der Universitäten Düsseldorf in Kooperation mit der Frauenklinik der Universität Aachen durchgeführt.

In die Studie einbezogen wurden östrogenrezeptorpositive Mammakarzinompatienten, die im adjuvanten Stadium, bei aufgetretenem Rezidiv oder aufgetretener Metastasierung der Erkrankung eine endokrine Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor erhalten haben. Einschlusskriterium war der histologisch gesicherte und bekannte positive Östrogenrezeptorstatus eines invasiven Mammakarzinoms, unabhängig von Progesteronrezeptorstatus und histologischem Subtyp, vor und nach Therapie mit Tamoxifen oder vor und nach Therapie mit einem Aromatasehemmer. Eingeschleust wurden Patienten, bei denen es unter oder nach einer dieser Therapien zu einem Progress der Erkrankung kam. Es wurden 67 Patienten, die eine Therapie mit Tamoxifen erhielten und 8 Patienten, die mit einem Aromatasehemmer behandelt wurden in die Studie einbezogen. Da insbesondere bei Metastasen in nur wenigen Fällen eine histologische Sicherung und eine Bestimmung des Hormonrezeptorstatus stattgefunden hatte, wurden hierbei in Kooperation mit den Kollegen der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf alle Patienten, bei denen zwischen Mai 1999 und März 2004 eine CT gesteuerte Punktion durchgeführt wurde, untersucht. So wurden Patienten, die aufgrund einer vermuteten Metastasierung zu deren histologischen Sicherung punktiert wurden, erfaßt. Protokolle der radiologisch-onkologischen Konferenzen und Entlassungsbriefe der senologischen Abteilung wurden eingesehen und nach Studienprotokoll geeignete Patienten erfaßt. Von den eingeschleusten Patienten wurden die entsprechenden Histologien von der Pathologie angefordert. Bei bekannten hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatienten, die auf eine endokrine Therapie eingestellt wurden, wurde deren Krankheitsverlauf durch Einsehen der Tumornachsorgeprotokolle beobachtet und ein eventueller Progress erfaßt. Aus dem Labor der Frauenklinik Düsseldorf wurden die Daten von Patienten mit Lokalrezidiven erfaßt und untersucht. An der Universitätsfrauenklinik Aachen wurde die im dortigen Brustzentrum vorhandene Datei mit allen dort behandelten

Mammakarzinompatienten und erfaßten Lokalrezidiven und Metastasierungen recherchiert. Bei initial nicht bestimmtem Hormonrezeptorstatus, aber noch vorhandenem Material, wurden der Östrogen- und der Progesteronrezeptorstatus im pathologischen Institut der Uniklinik Düsseldorf nachbestimmt. Zum Teil wurde das Material aus anderen pathologischen Instituten angefordert, wenn die Patienten z.B. bei Erstdiagnose in einer anderen Klinik behandelt worden waren und erst später in der Uniklinik Düsseldorf oder Aachen betreut wurden. Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus erfolgte mittels Immunhistochemie. Wichtige und gleichzeitig auch häufigste Ausschlußkriterien waren ein nicht vorhandener und nicht mehr nachbestimmbarer Rezeptorstatus des Tumors vor entsprechender Therapie, sowie eine Umstellung von Tamoxifen auf einen Aromataseinhibitor ohne vorherige histologische Sicherung. Folgende Abbildung 5 fasst die Voraussetzungen zur Studienaufnahme nach dem Studienprotokoll zusammen.

- **Mammakarzinom (Erstdiagnose / Rezidiv / Metastase)**

- Positiver Östrogenrezeptorstatus

- Antihormonelle Therapie mit **Tamoxifen** oder **Aromatasehemmer**

- **Rezidiv / Metastase** unter / nach Tamoxifen oder Aromatasehemmer

- Hormonrezeptorstatus des Rezidivs / der Metastase vorhanden oder eruierbar

- **Studienteilnahme**

Abb. 5 Voraussetzung zur Studienaufnahme

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien / Datenerhebung

- Geschlecht
- Datum der Erstdiagnose (ED)
- Alter bei ED
- Hormonstatus bei ED (prämenopausal / postmenopausal)
- Lokalisation des Tumors bei ED (linke Mamma / rechte Mamma)
- Histologie des Tumors bei ED (invasiv duktal / invasiv lobulär / andere)
- Grading des Tumors bei ED (G1 bis G4)
- Tumorstadium bei ED (nach TNM-Klassifikation)
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus bei ED (positiv / negativ)
- HER-2/neu Überexpression bei ED (ja / nein)
- Operative Therapie (ja /nein)
- Zeitpunkt der operativen Therapie (initial / nach neoadjuvanter Chemotherapie)
- Art der operativen Therapie (BET / Ablatio)
- Axilläre Lymphonodektomie (ja / nein)
- Adjuvante Radiatio (ja /nein)
- Adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie (ja / nein)
- Art und Dauer der adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie
- Adjuvante endokrine Therapie (ja / nein)
- Art der endokrinen Therapie (Tamoxifen / Aromataseinhibitoren / GnRH-Analoga)
- Gesamtdauer der endokrinen Therapie (in Monaten)
- Auftreten eines Rezidivs während der endokrinen Therapie (ja / nein)
- Auftreten einer Metastasierung während der endokrinen Therapie (ja / nein)
- Lokalisation der Metastase
- Auftreten eines Rezidivs nach abgeschlossener endokrinen Therapie (ja / nein)
- Auftreten einer Metastase nach abgeschlossener endokrinen Therapie (ja / nein)
- Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs nach ED (in Monaten)
- Dauer bis zum Auftreten der Metastasierung nach ED (in Monaten)
- Dauer der endokrinen Therapie bis zum Auftreten des Rezidivs (in Monaten)
- Dauer der endokrinen Therapie bis zum Auftreten der Metastasierung (in Monaten)
- Zeit zwischen abgeschlossener endokriner Therapie und Auftreten des Rezidivs (in Monaten)

- Zeit zwischen abgeschlossener endokriner Therapie und Auftreten der Metastasierung (in Monaten)
- Histologische Sicherung des Rezidivs (ja / nein)
- Histologie des Rezidivs
- Grading des Rezidivs (G1 bis G3)
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des Rezidivs (positiv / negativ)
- Her-2/neu-Überexpression des Rezidivs (ja / nein)
- Histologische Sicherung der Metastase (ja / nein)
- Histologie der Metastase
- Grading der Metastase (G1 bis G4)
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus der Metastase (positiv / negativ)
- Operative Therapie bei Rezidiv (ja / nein)
- Art der operativen Therapie des Rezidivs (BET / Ablatio / Lymphonodektomie)
- Operative Therapie der Metastase (ja / nein)
- Radiatio nach aufgetretenem Rezidiv /Metastase (ja / nein)
- Chemotherapie nach aufgetretenem Rezidiv /Metastase (ja / nein)
- Art und Dauer der Chemotherapie nach aufgetretenem Rezidiv / Metastase
- Endokrine Therapie nach aufgetretenem Rezidiv / Metastase (ja / nein)
- Art / Dauer der endokrinen Therapie nach aufgetretenem Rezidiv /Metastase (Tamoxifen / Aromataseinhibitor)
- Wiederauftreten eines erneuten Rezidivs / Metastase während der endokrinen Therapie (ja / nein)
- Wiederauftreten eines erneuten Rezidivs / Metastase nach der endokrinen Therapie (ja / nein)
- Histologische Sicherung des erneuten Rezidives / Metastase (ja / nein)
- Grading des erneuten Rezidives / Metastase (G1 bis G4)
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus des erneuten Rezidivs / Metastase (positiv / negativ)

Nach Ermittlung der o.g. Daten wurde das Gesamtpatientenkollektiv zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet. Einer Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, die unter oder nach endokriner Therapie, bis dahin ausschließlich mit Tamoxifen als endokrine Therapie, eine Metastase oder ein Rezidiv im Sinne eines Progresses entwickelt hatten (Tamoxifen-Gruppe / Gruppe 1). Der anderen Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, die unter oder nach einer endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer ein Rezidiv oder eine Metastase im Sinne eines Progresses entwickelt hatten (Aromataseinhibitor-Gruppe / Gruppe 2). Dieser Gruppe wurden auch Patienten zugeordnet, die vorher schon mit Tamoxifen behandelt worden waren. Folgende Tabelle 8 zeigt die Aufteilung der Studiengruppen in Tamoxifen- und Aromatasehemmergruppe.

Tab. 8 Aufteilung der Studiengruppen in Tamoxifen- und Aromatasehemmergruppe

<u>Gruppe 1 / TAM-Gruppe</u>	<u>Gruppe 2 / AI-Gruppe</u>
n=67	n=8
↓	↓
vor TAM: ER + / PR + oder –	vor AI: ER + / PR + oder –
↓	↓
<i>Progress</i> (Rezidiv / Metastase)	<i>Progress</i> (Rezidiv / Metastase)
↓	↓
nach TAM: ER ? PR ?	nach AI: ER ? PR ?

2.2 Immunhistochemie

Grundsätzlich werden zwei verschiedene Methoden zur Bestimmung des Hormonrezeptorstatus unterschieden, die biochemische und die immunhistochemische Bestimmung. Die immunhistochemische Methode unterscheidet außerdem eine Bestimmung am Paraffin- und am Gefrierschnitt. Als Vorteil gegenüber der biochemischen Methode werden in der Literatur unter anderem eine bessere Konservierung der Tumorstruktur, der auch bei sehr geringen Mengen Material mögliche Rezeptornachweis (bei der biochemischen Bestimmung ist eine Mindestgewebemenge von 0,3-0,5 g erforderlich) und die Unabhängigkeit von Fettgewebe, Bindegewebe und Tumornekrosen beschrieben (175). Außerdem wird die Unabhängigkeit von der prämenopausal endogenen Blockierung der Rezeptorbindungsstellen und die Möglichkeit des Nachweises endogen besetzter Rezeptorbindungsstellen als ein weiterer Vorteil erläutert (176).

Zur Bewertung des Färbeergebnisses bei der immunhistochemischen Bestimmung hat sich in Deutschland und auch international der Remmele-Score (auch immunreaktiver Score IRS) durchgesetzt (175). Die folgende Tabelle 9 dient hierbei der Ermittlung des Punktescores nach Begutachtung des entsprechenden Präparates.

Tab. 9 Ermittlung des Punkte-Scores nach Remmele (175)

Punkte	Färbeintensität	Anteil positiver Zellkerne
0	keine Anfärbung	0 %
1	schwach	≤ 10 %
2	mäßig	11 % - 50 %
3	stark	51 % - 80 %
4	-	81 % - 100 %

Nach Remmele resultiert ein Score von 0 bis 12, wenn die Punkte für die Färbeintensität und die Punkte für den Anteil positiver Zellkerne miteinander multipliziert werden. Ein negativer Rezeptorstatus ist derzeit nicht verbindlich definiert und lässt sich nicht aus dem IRS ableiten. Nach Definition der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) besteht eine antihormonelle Behandlungsindikation, wenn mehr als 10% der Tumorzellen den Östrogen- u./o. den

Progesteronrezeptor exprimieren. Tumoren mit 1-10 % positiven Tumorzellen gelten nach den Empfehlungen nach St. Gallen als fraglich positiv. Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Mammakarzinompatienten, wurde bei der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression nach Definition der AGO (s.o.) zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus unterschieden. Demzufolge wurden alle Scores ≥ 3 (von 12), sowie alle in Prozent angegebenen Expressionen $\geq 10\%$ als positiv gewertet. Scores < 3 (von 12) und alle Expressionen $< 10\%$ wurden als negativ gewertet.

2.3 Statistik

Nach einer statistischen Beratung durch Frau Dr. Yong des Institutes für Statistik in der Medizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, wurde für die statistische Auswertung der vorliegenden Studie der Mc Nemar Test angewandt. Um zu ermitteln, ob es bzgl. des Hormonrezeptorstatus einen signifikanten Unterschied vor und nach der Therapie gab, wurde der Mc Nemar Test jeweils für die Tamoxifen- und die Aromatasehemmergruppe angewandt. Es galt die Nullhypothese.

Für stetige Daten (Alter der Patienten bei Erstdiagnose, Dauer der Therapie mit Tamoxifen, Dauer der Therapie mit einem Aromatasehemmer) wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Die Angabe erfolgte in Mittelwert \pm Standardabweichung. Nicht stetige Daten wurden in Prozent (%) angegeben.

2.3.1 Mc Nemar Test

Der Mc Nemar Test ist ein statistischer Test für verbundene Stichproben (verbundene Stichproben liegen dann vor, wenn zwischen zwei Beobachtungseinheiten ein Zusammenhang besteht, bzw. man im Rahmen einer medizinischen Statistik einen Vorher-Nachher-Vergleich durchführt), bei dem ein dichotomes Merkmal betrachtet wird, wie es z.B. in einer Vierfeldertafel (Tabelle 10) vorhanden ist. Der Mc Nemar Test wird angewandt, um zu vergleichen, ob sich die Häufigkeiten in zwei Stichproben signifikant voneinander unterscheiden. Man beobachtet das Verhältnis des Unterschiedes zwischen den beiden Stichproben, die bei beiden Stichproben unterschiedliche Ergebnisse hatten.

Tab. 10 Vierfeldertafel

	Stichprobe 1 positiv	Stichprobe 1 negativ
Stichprobe 2 positiv	a	b
Stichprobe 2 negativ	c	d

Die Berechnung erfolgt dann anhand folgender Formel:

$$\chi^2 = (|b-c|-0,5)^2$$

Hierbei stellt der Faktor $-0,5$ eine Stetigkeitskorrektur dar, die so genannte Yates-Korrektur. Sie ist wichtig, wenn kleine Stichproben untersucht werden ($b+c < 30$), bei größeren Stichproben kann sie weggelassen werden.

Das Ergebnis der o.g. Formel wird dann mit den Werten der Chi-Quadrat-Verteilung für einen Freiheitsgrad und das entsprechende Konfidenzniveau (meist 95%, bzw. 5% Signifikanzniveau) verglichen. Ist die Prüfgröße gleich groß oder größer als der Vergleichswert der Chi-Quadrat-Verteilung, so kann davon ausgegangen werden, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Stichproben besteht und ein rein zufälliger Unterschied mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann (177).

3. Ergebnisse

3.1 Aufteilung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden in der Studie Daten von 75 (n=75) Brustkrebspatienten, die im Zeitraum zwischen Mai 1999 und Januar 2007 in den Universitätsfrauenkliniken Düsseldorf und Aachen behandelt wurden, untersucht.

Der Tamoxifen-Gruppe (TAM-Gruppe / Gruppe 1) wurden insgesamt 67 (n=67) Patienten, die Tamoxifen 20 mg/d erhalten hatten, zugeordnet. Davon wurden 46 Patienten (68,7%) in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, 21 Patienten (31,3%) in der Universitätsfrauenklinik Aachen wegen eines Mammakarzinoms behandelt. In der TAM-Gruppe waren insgesamt 66 Patienten weiblich (98,5%) und ein Patient männlich (1,5%). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) $52,8 \pm 12,4$ Jahre. Die Karzinome der TAM-Gruppe verteilten sich bezüglich ihrer histologischen Zugehörigkeit wie folgt:

29 waren duktale Karzinome (43,3%). 9 Karzinome waren lobuläre Karzinome (13,4%). 5 Karzinome waren andere, weder duktale, noch lobuläre Karzinome (7,5%). Bei 24 Patienten war der histologische Typ des Mammakarzinoms bei der Erstdiagnose nicht bekannt und nicht eruierbar (35,8%). Folgende Abbildung 6 zeigt die histologischen Subtypen der Tamoxifengruppe.

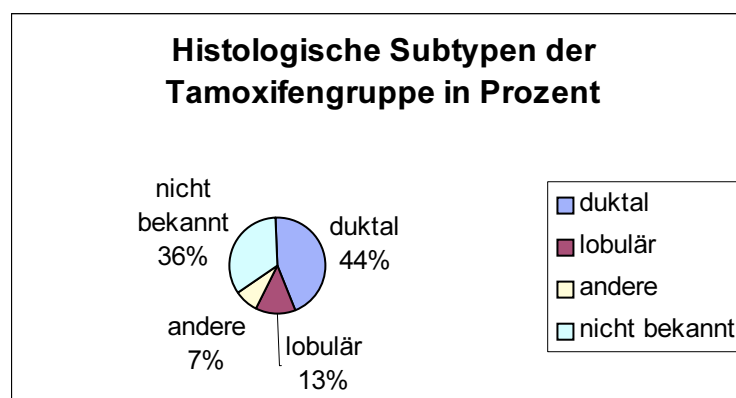


Abb. 6 Histologische Subtypen der Tamoxifengruppe

15 Patienten befanden sich bei Erstdiagnose im Stadium 1 (22,4%). 34 Patienten befanden sich im Stadium 2 (50,7%). 9 Patienten befanden sich im Stadium 3 (13,4%). 2 Patientinnen befanden sich im Stadium 4 der Erkrankung (3%). Bei 7 Patienten war das Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht bekannt (10,4%). Von den insgesamt 67 Patienten wurden 65 Patienten (97%) in der adjuvanten Situation nach Erstdiagnose mit Tamoxifen behandelt. 2 Patienten (3%) wurden in der Rezidivsituation mit Tamoxifen behandelt. Die durchschnittliche Therapiedauer mit Tamoxifen betrug $40,7 \pm 19,9$ Monate. Von 49 der 67 in die Studie eingeschleusten Patienten war der Differenzierungsgrad der Tumoren bekannt.

3 Tumoren (4,5%) der Patienten der TAM-Gruppe waren vor Beginn der Tamoxifentherapie gut differenziert (G1); 2 Tumoren (3%) waren gut bis mäßig differenziert (G 1-2); 25 Tumoren (37,3%) waren mäßig differenziert (G2); 1 Tumor (1,5%) war mäßig bis schlecht differenziert (G2-3); 17 (25%) der Tumoren waren schlecht differenziert (G3); 1 Tumor (1,5%) war entdifferenziert. Bei 18 Tumoren (26,9%) war der Differenzierungsgrad nicht bekannt. Folgende Abbildung 7 zeigt die Differenzierungsgrade der Tumoren der Tamoxifengruppe vor der Tamoxifentherapie.

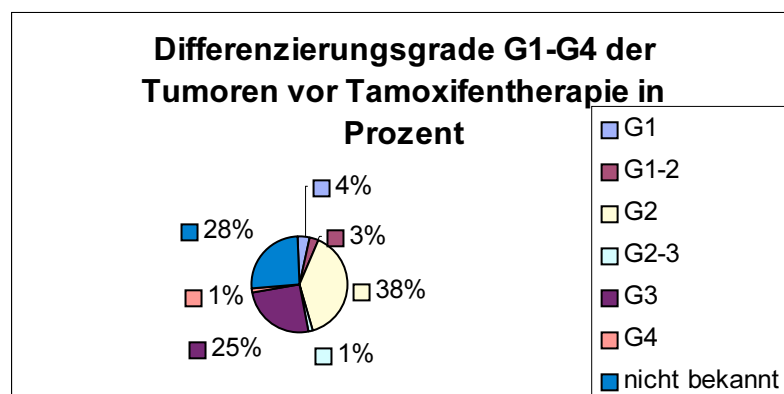


Abb. 7 Differenzierung der Tumoren vor Tamoxifen

Bei 67 (100%) Patienten wurde vor der Tamoxifentherapie eine operative Therapie durchgeführt. 36 Patienten (53,7%) wurden vor der Tamoxifentherapie brusterhaltend operiert. 30 Patienten (44,8%) wurden mastektomiert. 60 Patienten (89,6%) erhielten eine axilläre Lymphonodektomie. 7 Patienten erhielten keine axilläre Lymphonodektomie (10,4%).

Insgesamt 38 Patienten (56,7%) erhielten vor der Tamoxifentherapie eine Strahlentherapie. Davon erhielten 3 Patienten (4,5%) eine neoadjuvante Radiatio, 35 Patienten (52,2%) eine adjuvante Radiatio vor der Tamoxifentherapie. 29 Patienten (43,3%) erhielten keine Strahlentherapie. Folgende Abbildung 8 zeigt die prozentuale Verteilung der adjuvant und neoadjuvant durchgeführten Strahlentherapie der Patienten der Tamoxifengruppe.

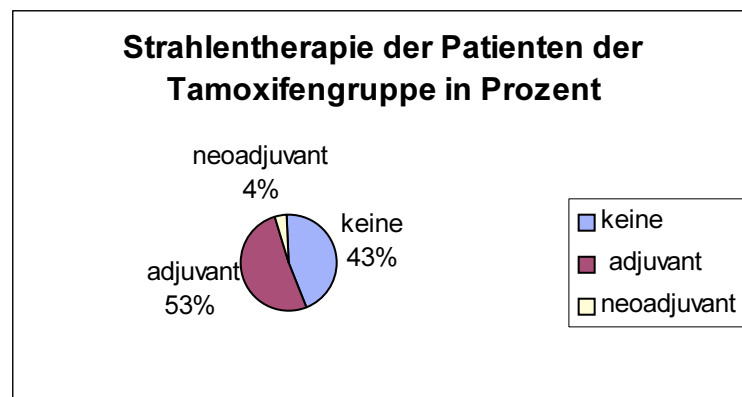


Abb.8 Strahlentherapie der Tamoxifengruppe

Insgesamt 40 Patienten der TAM-Gruppe (59,7%) erhielten eine Chemotherapie vor der Tamoxifentherapie. 7 Patienten (10,4%) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. 2 Patienten der neoadjuvant behandelten erhielten eine Therapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid, 2 mit Epirubicin und Taxotere, 1 Patient mit CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluouracil) und Mitoxantron. Bei 2 Patienten war nicht bekannt, welche zytostatische Therapie gegeben wurde. 33 Patienten (49,3%) erhielten eine adjuvante Chemotherapie. In der adjuvanten Situation erhielten insgesamt 22 Patienten eine Chemotherapie mit CMF. 7 Patienten erhielten

Epirubicin und Cyclophosphamid, 6 Patienten erhielten CMF und Epirubicin und Cyclophosphamid, 3 Patienten erhielten 5-Fluouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid und ein Patient erhielt eine Therapie mit Epirubicin, Taxotere und Cyclophosphamid (ETC). 27 Patienten (0,3%) erhielten keine Chemotherapie.

Vor der Tamoxifentherapie waren 67 von 67 Tumoren der Patienten (100%) als Voraussetzung zur Studienteilnahme Östrogenrezeptor (ER) positiv. Kein Tumor (0%) war ER negativ. 55 Tumoren (82,1%) waren Progesteronrezeptor (PR) positiv, 12 Tumoren (17,9%) waren PR negativ.

Folgende Tabelle 11 fasst die Charakteristik des Patientenkollektivs der Tamoxifen-Gruppe (Gruppe 1) vor der Therapie mit Tamoxifen zusammen.

Tab. 11 Charakteristik des Patientenkollektivs der Tamoxifen-Gruppe (Gruppe 1) vor der Therapie mit Tamoxifen

Merkmal	Anzahl der Patienten (n=)	Prozent (%)
Gesamtkollektiv	67	100
Geschlecht		
weiblich	66	98,5
männlich	1	1,5
Diagnosezeitpunkt		
Erstdiagnose	65	97
Rezidiv	2	3
Histologischer Typ		
duktal	29	43,3
lobulär	9	13,4
andere	5	7,5
nicht bekannt	24	35,8
Tumorstadium		
0	0	0
1	15	22,4
2	34	50,7
3	9	13,4
4	2	3
nicht bekannt	7	10,4
Differenzierungsgrad		
1	3	4,5
1-2	2	3
2	25	37,3
2-3	1	1,5
3	17	25
3-4	0	0
4	1	1,5
nicht bekannt	18	26,9
Östrogenrezeptorstatus (ER)		
positiv	67	100
negativ	0	0
Progesteronrezeptorstatus (PR)		
positiv	55	82,1
negativ	12	17,9
Her-2/neu Überexpression		
ja	5	7,5
nein	17	25,4
nicht bekannt	45	67,2
Operative Therapie		
nein	0	0
ja	67	100
BET	36	53,7
Ablatio	30	44,8

Merkmal	Anzahl der Patienten (n=)	Prozent (%)
<i>Axilläre Lymphonodektomie</i>		
ja	60	89,6
nein	7	10,4
Strahlentherapie		
ja	38	56,7
adjuvant	35	52,2
neoadjuvant	3	4,5
nein	29	43,3
Chemotherapie		
ja	40	59,7
adjuvant	33	49,3
neoadjuvant	7	10,3
nein	27	40,3

Bei 45 von 67 untersuchten Patienten (67,2%) kam es während der Therapie mit Tamoxifen zu einem Progress im Sinne eines Rezidivs oder einer Metastase. Bei 34 Patienten (50,7%) kam es während der Therapie zu einem Lokalrezidiv. Bei 11 Patienten (16,4) kam es während der Therapie zu einer Fernmetastasierung. Bei 22 Patienten (32,8%) kam es nach abgeschlossener Therapie zu einem Progress im Sinne eines Rezidivs oder einer Metastase. Bei 15 Patienten (22,4%) kam es nach abgeschlossener Therapie zu einem Lokalrezidiv. Bei 7 Patienten (10,4%) kam es nach abgeschlossener Therapie zu einer Fernmetastasierung.

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Progresses betrug $54,9 \pm 34,6$ Monate.

Nach der Tamoxifentherapie waren von den 67, der vor der Therapie ER positiven Tumoren, im Rezidiv oder in der Metastase noch 47 (70,1%) Tumoren ER positiv. 20 Tumoren (29,9%) waren nach der Tamoxifentherapie ER negativ. 36 Tumoren (53,7%) waren nach der Therapie mit Tamoxifen im Rezidiv oder in der Metastase PR positiv, 31 Tumoren (46,3%) waren PR negativ.

Nach der Therapie mit Tamoxifen war kein Tumor G1 differenziert, 14 Tumoren waren G2 differenziert, 3 Tumoren waren G3 differenziert, kein Tumor war G4 differenziert. Bei 40 Tumoren war der Differenzierungsgrad nach der Tamoxifen-Therapie nicht bekannt und nicht eruierbar. Von den 17 Tumoren, deren Differenzierungsgrad vor und nach Tamoxifengabe bekannt war, hat sich der Differenzierungsgrad bei 10 Tumoren nicht verändert. Bei 7 Tumoren konnte eine Veränderung beobachtet werden. Bei 3 der 7 Tumoren hat der Differenzierungsgrad abgenommen. Bei 4 Tumoren hat der Differenzierungsgrad zugenommen. Bei 2 von 3 Tumoren, deren Differenzierungsgrad sich verschlechtert hatte, kam es zusätzlich zu einer Veränderung des Hormonrezeptorstatus, bei einem Tumor blieb der Hormonrezeptorstatus unverändert. Bei 3 von 4 Tumoren, deren Differenzierungsgrad sich nach der Therapie mit Tamoxifen verbessert hatte, hat sich der Hormonrezeptorstatus nicht verändert, bei einem Tumor konnte eine Veränderung beobachtet werden.

Folgende Tabelle 12 fasst die Charakteristik des Patientenkollektivs der Tamoxifen-Gruppe (Gruppe 1) nach der Therapie mit Tamoxifen zusammen.

Tab. 12 Charakteristik des Patientenkollektivs der Tamoxifen-Gruppe (Gruppe 1) nach der Therapie mit Tamoxifen

Merkmal	Anzahl der Patienten (n=)	Prozent (%)
Gesamtkollektiv	67	100
Geschlecht		
weiblich	66	98,5
männlich	1	1,5
Diagnose		
Lokalrezidiv, axilläre und infraklavikuläre LK-Metastase, Thoraxwandrezidiv, Narbenrezidiv	49	73,1
<i>während der Tamoxifentherapie</i>	34	50,7
<i>nach der Tamoxifentherapie</i>	15	22,4
Fernmetastase	18	26,9
<i>während der Tamoxifentherapie</i>	11	16,4
<i>Lokalisation</i>		
Lunge	0	0
Leber	1	1,5
Knochen	4	6
Gehirn	1	1,5
andere	5	7,5
<i>nach der Tamoxifentherapie</i>	7	10,4
<i>Lokalisation</i>		
Lunge	0	0
Leber	2	3
Knochen	2	3
Gehirn	0	0
andere	3	4,5
Östrogenrezeptorstatus (ER)		
positiv	47	70,1
negativ	20	29,9
Progesteronrezeptorstatus (PR)		
positiv	36	53,7
negativ	31	46,3
Her-2/neu Überexpression		
ja	11	16,4
nein	39	58,2
nicht bekannt	17	35,4
Differenzierungsgrad		
1	0	0
1-2	0	0
2	14	20,9
2-3	0	0
3	3	4,5
3-4	0	0
4	0	0
nicht bekannt	50	74,6

Statistik (Tamoxifen-Gruppe / Gruppe 1):

Die Berechnung der Prüfgröße für den ER vor und nach der Tamoxifen-Therapie nach Anwendung des Mc Nemar Tests nach o.g. Formel, ergab folgendes Ergebnis:

$$\chi^2 = 19,0125$$

Beim Vergleich mit der Chi-Quadrat-Verteilung ergab sich (für Freiheitsgrad 1) ein p-Wert von <0,001.

Dies zeigte einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des ER vor der Tamoxifen- und nach der Tamoxifentherapie (Abb. 9 und Abb. 10).

Die Berechnung der Prüfgröße für den PR vor und nach der Tamoxifentherapie nach Anwendung des Mc Nemar Tests nach o.g. Formel, ergab folgendes Ergebnis:

$$\chi^2 = 18,107143$$

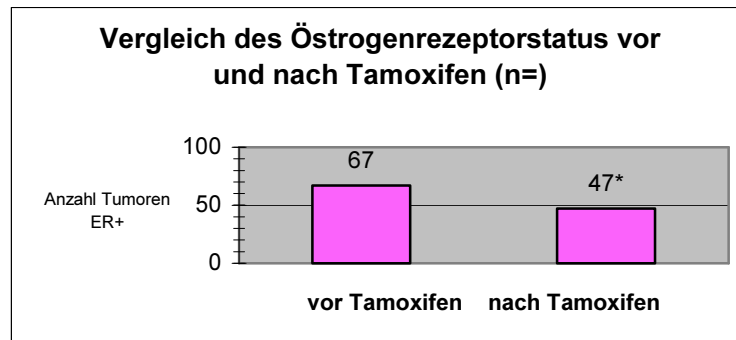
Beim Vergleich mit der Chi-Quadrat-Verteilung ergab sich (für Freiheitsgrad 1) ein p-Wert von <0,001.

Dies zeigte einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des PR vor der Tamoxifen- und nach der Tamoxifentherapie (Abb. 11 und Abb. 12).

Nach jeweiligem Vergleich mit der Chi-Quadrat-Verteilung (s.o.) zeigte sich, dass sowohl bezüglich des ER und des PR ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen dem entsprechenden Rezeptorstatus vor und nach der Therapie mit Tamoxifen besteht.

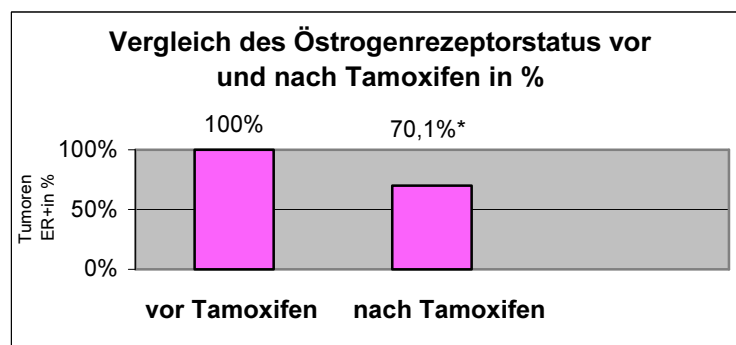
Ein rein zufälliger Unterschied konnte in beiden Fällen also mit einer Sicherheit von >99% ausgeschlossen werden.

Folgende Abbildungen 9 und 10 stellen den Vergleich des Östrogenrezeptorstatus vor und nach der Therapie mit Tamoxifen graphisch dar.



*=signifikante Abnahme

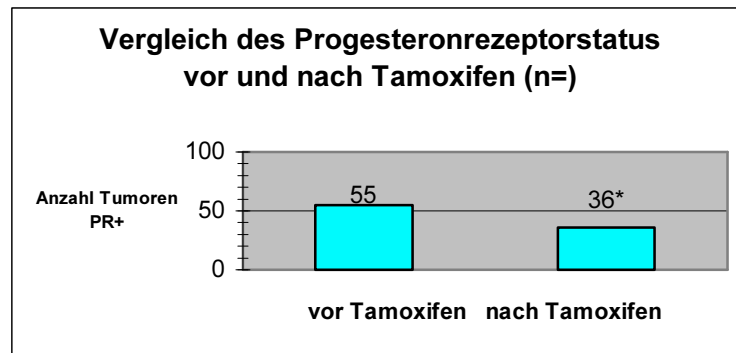
Abb. 9 Vergleich des ER-Status vor und nach Tamoxifen (n=)



*=signifikante Abnahme

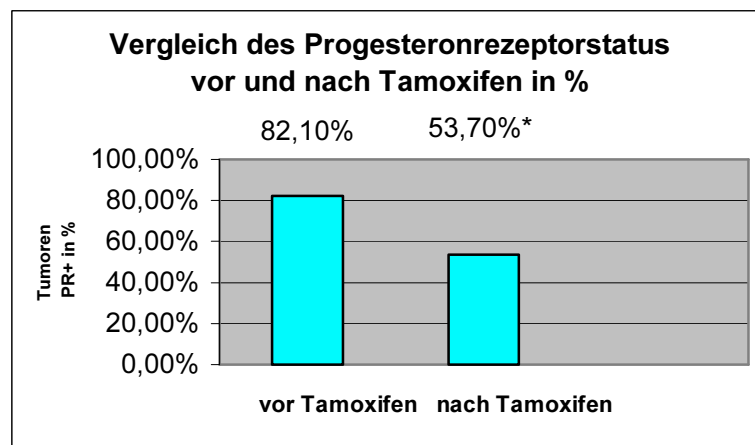
Abb. 10 Vergleich des ER-Status vor und nach Tamoxifen (%)

Folgende Abbildungen 11 und 12 stellen den Vergleich des Progesteronrezeptorstatus vor und nach der Therapie mit Tamoxifen graphisch dar.



*=signifikante Abnahme

Abb.11 Vergleich des PR-Status vor und nach Tamoxifen (n=)



*=signifikante Abnahme

Abb. 12 Vergleich des PR-Status vor und nach Tamoxifen (%)

Der Aromataseinhibitorgruppe (AI-Gruppe / Gruppe 2) wurden insgesamt 8 Patienten zugeordnet. 6 Patienten (n=6), die in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf wegen eines Mammakarzinoms behandelt wurden und 2 Patienten, die in der Universitätsfrauenklinik Aachen wegen eines Mammakarzinoms behandelt wurden.

In dieser Gruppe waren alle 8 Patienten weiblich, und kein Patient männlich.

Es wurden 6 Patienten (75%) adjuvant mit einem AI behandelt. 2 Patienten (25%) wurden im metastasierten Stadium mit einem AI behandelt.

4 Patienten (50%) erhielten als Therapie Letrozol (2,5mg/d), 4 Patienten (50%) erhielten Anastrozol (1mg/d).

Vor der Therapie mit einem AI waren 2 der 8 untersuchten Tumoren (25%) G2 differenziert, 1 Tumor (12,5%) war G3 differenziert. Bei 5 der 8 untersuchten Tumoren war der Differenzierungsgrad nicht eruierbar. Vor der Therapie mit Letrozol und Anastrozol waren alle 8 Patienten (100%) ER positiv. 5 Patienten (62,5%) waren PR positiv. 3 Patienten (37,5%) waren PR negativ.

Folgende Tabelle 13 fasst die Charakteristik des Patientenkollektivs der Aromatasehemmer-Gruppe (Gruppe 2) vor der Therapie mit einem Aromatasehemmer zusammen.

Tab. 13 Charakteristik des Patientenkollektivs der Aromatasehemmer-Gruppe (Gruppe 2) vor der Therapie mit einem Aromatasehemmer

Merkmal	Anzahl der Patienten (n=)	Prozent (%)
Gesamtkollektiv	8	100
Geschlecht		
weiblich	8	100
männlich	0	0
Therapiezeitpunkt		
Adjuvant	6	75
Metastasiertes Stadium	2	25
Differenzierungsgrad		
1	0	0
1-2	0	0
2	2	25
2-3	0	0
3	1	12,5
3-4	0	0
4	0	0
nicht bekannt	5	62,5
Östrogenrezeptorstatus (ER)		
positiv	8	100
negativ	0	0
Progesteronrezeptorstatus (PR)		
positiv	5	62,5
negativ	3	37,5
Her-2/neu Überexpression		
ja	2	25
nein	3	37,5
nicht bekannt	3	37,5
Operative Therapie, falls adjuvant		
nein	0	0
ja	3	12,5
<i>BET</i>	0	0
<i>Ablatio</i>	3	37,5
<i>Axilläre Lymphonodektomie</i>		
ja	2	25
nein	1	12,5

Die durchschnittliche Gesamteinnahmedauer, der im adjuvanten Stadium behandelten Patienten der AI-Gruppe, betrug $39,7 \pm 25,8$ Monate. Die durchschnittliche Gesamtdauer bis zum Progress betrug hier $42,5 \pm 29,2$ Monate.

Die durchschnittliche Gesamteinnahmedauer der im metastasierten Stadium behandelten Patienten der AI-Gruppe betrug $5 \pm 1,4$ Monate. Die durchschnittliche Gesamtdauer bis zum Progress betrug hier $5 \pm 1,4$ Monate

Nach der Therapie waren 6 Patienten (75 %) ER positiv und 2 Patienten (25 %) ER negativ. 5 Patienten (62,5 %) waren PR positiv und 3 Patienten (37,5 %) waren PR negativ. Von den 5 vor der Therapie PR positiven Patienten waren nach der Therapie noch 3 PR positiv, 2 waren negativ. Von den 3 vor der Therapie PR negativen Patienten waren nach der Therapie 2 PR positiv und einer negativ.

Nach der Therapie mit einem AI war bei keinem der 8 Tumoren der Differenzierungsgrad eruierbar.

Folgende Tabelle 14 fasst die Charakteristik des Patientenkollektivs der Aromatasehemmer-Gruppe (Gruppe 2) nach der Therapie mit einem Aromatasehemmer zusammen.

Tab. 14 Charakteristik des Patientenkollektivs der Aromatasehemmer-Gruppe (Gruppe 2) nach der Therapie mit einem Aromatasehemmer

Merkmal	Anzahl der Patienten (n=)	Prozent (%)
Gesamtkollektiv	8	100
Geschlecht		
weiblich	8	100
männlich	0	0
Progress		
während der Aromatasehemmertherapie	6	75
nach der Aromatasehemmertherapie	2	25
Östrogenrezeptorstatus		
positiv	6	75
negativ	2	25
Progesteronrezeptorstatus		
positiv	5	62,5
negativ	3	37,5
Her-2/neu Überexpression		
ja	2	25
nein	3	37,5
nicht bekannt	3	37,5
Differenzierungsgrad		
nicht bekannt	8	100

Statistik (Aromatasehemmer-Gruppe / Gruppe 2):

Die Berechnung der Prüfgröße für den ER vor und nach der Aromatasehemmertherapie nach Anwendung des Mc Nemar Tests nach o.g. Formel, ergab folgendes Ergebnis:

$$\chi^2 = 1,125$$

Beim Vergleich mit der Chi-Quadrat-Verteilung ergab sich (für Freiheitsgrad 1) ein p-Wert von $>0,1$.

Dies zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des ER vor und nach der Aromatasehemmertherapie (Abb. 13 und Abb. 14).

Die Berechnung der Prüfgröße für den PR vor und nach der Aromatasehemmertherapie nach Anwendung des Mc Nemar Tests nach o.g. Formel, ergab folgendes Ergebnis:

$$\chi^2 = 0,0625$$

Beim Vergleich mit der Chi-Quadrat-Verteilung ergab sich (für Freiheitsgrad 1) ein p-Wert von $>0,5$.

Dies zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des PR vor und nach der Aromatasehemmertherapie (Abb. 15 und Abb. 16).

Nach jeweiligem Vergleich mit der Chi-Quadrat-Verteilung (s.o.) zeigte sich, dass sowohl bezüglich des ER und PR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rezeptorstatus vor und nach der Therapie mit einem Aromatasehemmer besteht.

Folgende Abbildungen 13 und 14 stellen den Vergleich des Östrogenrezeptorstatus vor und nach der Therapie mit einem Aromatasehemmer graphisch dar.

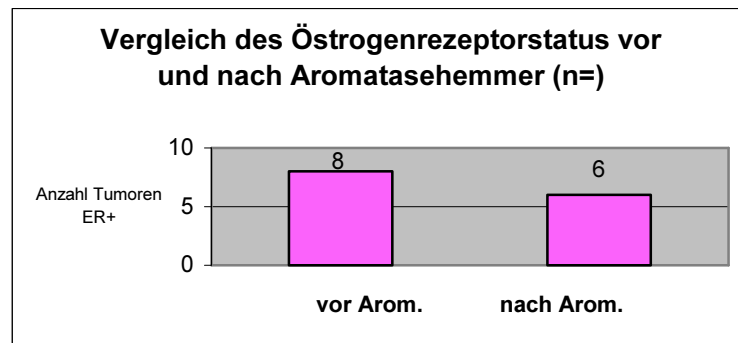


Abb. 13 Vergleich ER-Status vor und nach Aromatasehemmer (n=)

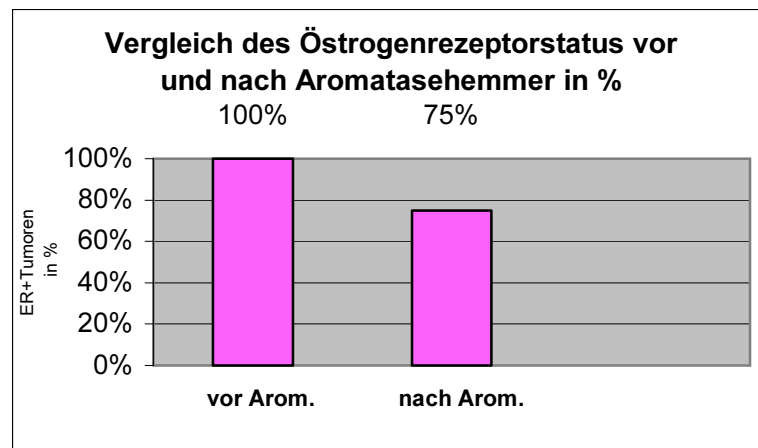


Abb. 14 Vergleich ER-Status vor und nach Aromatasehemmer (%)

Folgende Abbildungen 15 und 16 stellen den Vergleich des Progesteronrezeptorstatus vor und nach der Therapie mit einem Aromatasehemmer graphisch dar.

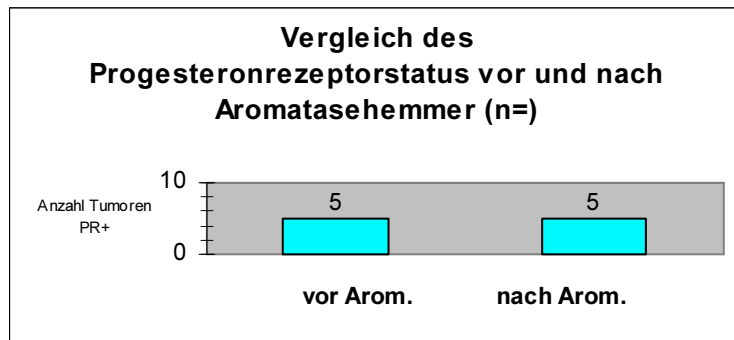


Abb. 15 Vergleich PR-Status vor und nach Aromatasehemmer (n=)

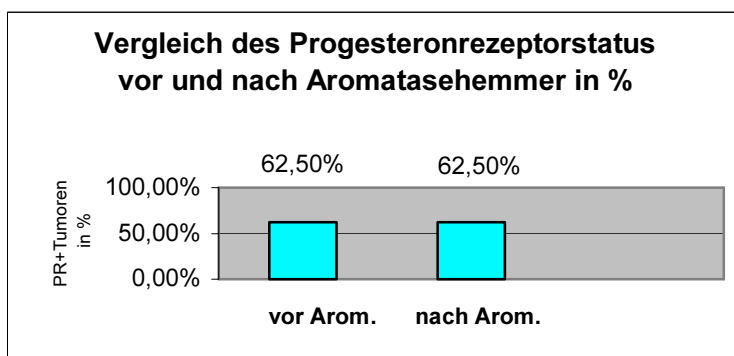


Abb. 16 Vergleich PR-Status vor und nach Aromatasehemmer (%)

4. Diskussion

Das Mammakarzinom gilt nach den Daten der deutschen Krebsgesellschaft als die in den Industrienationen häufigste maligne Erkrankung der Frau. In der Behandlung des Mammakarzinoms nimmt die endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern eine entscheidende Rolle, sowohl im adjuvanten, als auch im fortgeschrittenen Stadium ein. Nach den aktuellen Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sollte jede Frau mit einem östrogenrezeptorpositiven Mammakarzinom eine endokrine Therapie erhalten. Der vorliegenden Arbeit lag die Frage zugrunde, ob es im Laufe einer Brustkrebserkrankung nach endokriner Therapie beim Progress zu einer Veränderung des Hormonrezeptorstatus kommt.

In einer Reihe von Studien in der Literatur wurde bereits der Hormonrezeptorstatus von Mammakarzinompatienten in Bezug auf unterschiedliche Fragestellungen hin untersucht. Häufige Fragestellungen bezogen sich hierbei auf das Ansprechen einer endokrinen Therapie bei bestimmter Hormonrezeptorkonstellation. Eine der wichtigsten Studien wurde zu dieser Thematik von Fisher et al bereits 1983 veröffentlicht (178) (179). Hier wurden in einer Studie 1891 Patienten mit primärem Mammakarzinom mit Befall eines oder mehr axillären Lymphknoten, die eine Mastektomie erhalten hatten, randomisiert. Es wurde das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit L-Phenylalanin mustard und 5-Fluouracil (PF) allein und mit zusätzlicher Gabe von Tamoxifen 2x10mg/Tag oral (PFT) in Abhängigkeit von Patientenalter und Östrogen- u./o. Progesteronrezeptorstatus verglichen. Es wurde nach biochemischer Bestimmung der Hormonrezeptoren zwischen einer geringen Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors (<10fmol) und einer hohen (>10fmol) Expression unterschieden. Die mittlere Follow-Up-Zeit der Studie betrug 3 Jahre. In der zusätzlich mit Tamoxifen behandelten Patientengruppe zeigte sich ein signifikant längeres DFS für Patienten über 50 Jahre. In der Gruppe der unter 50-jährigen Patienten zeigte sich keine Verbesserung des DFS. In Abhängigkeit vom Östrogenrezeptor zeigte sich eine signifikante Verlängerung des DFS für Patienten über 50 Jahre, deren Tumoren eine hohe Östrogenrezeptorexpression aufwiesen. Patienten unter 50 Jahren mit niedriger Östrogenrezeptorexpression zeigten kein verlängertes DFS unter der zusätzlichen Gabe von Tamoxifen zur Chemotherapie. Bzgl. der Abhängigkeit von der Expression des Progesteronrezeptors zeigte sich für

Patienten über 50 Jahre mit hoher Progesteronrezeptorexpression ein signifikant längeres DFS für die Patientengruppe, die zusätzlich Tamoxifen erhielten. In der Gruppe der unter 50 Jahre alten Patienten zeigte sich auch bei hoher Expression des Progesteronrezeptors kein verlängertes DFS. Bei niedriger Expression des Progesteronrezeptors zeigte sich sogar ein signifikant kürzeres DFS. Insgesamt zeigen die Ergebnisse von Fisher et al, dass bzgl. des Ansprechens auf Tamoxifen die Bestimmung sowohl des Östrogen- als auch des Progesteronrezeptors von Bedeutung sind. In der Gruppe der Patienten unter 50 Jahre zeigte sich eine negative Beeinflussung des DFS bei der zusätzlichen Gabe von Tamoxifen, wenn Östrogen- und Progesteronrezeptor niedrig exprimiert waren. Bei alleiniger hoher Expression des Progesteronrezeptors zeigte sich kein Unterschied bzgl. der zusätzlichen Gabe von Tamoxifen. Bei hoher Expression des Östrogen- und niedriger Expression des Progesteronrezeptors zeigten sich gleiche Ergebnisse, wie in der Gruppe der Patienten, deren Tumoren beide Rezeptoren nicht oder nur gering exprimierten. Bei hoher Expression beider Rezeptoren zeigte sich ebenfalls kein Unterschied bzgl. des DFS bei zusätzlicher Gabe von Tamoxifen. In der Gruppe der über 50 Jahre alten Patienten zeigte sich aber eine signifikante Verbesserung für Patienten, deren Tumoren eine hohe Expression beider Rezeptoren aufwiesen. Diese Patientengruppe zeigte den größten Benefit von einer zusätzlichen Tamoxifentherapie.

Schon früh wurde aber auch von mehreren Autoren beschrieben und diskutiert, dass der Hormonrezeptorstatus im Verlauf einer Brustkrebserkrankung eine Veränderung erfahren kann (171) (170) (168) (169). Dass diese Veränderung im Verlauf einer Brustkrebserkrankung stattfindet, können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen. Nach der Therapie mit Tamoxifen kam es bei den hier untersuchten Patienten in 29,9% der Fälle zu einer Veränderung des Östrogenrezeptorstatus im Sinne eines signifikanten Verlustes der Östrogenrezeptorexpression. Bei den in der Literatur zu findenden Studien zeigt sich jedoch, dass ein direkter Vergleich mit der hier vorliegenden Arbeit nicht gut möglich ist, da in der Literatur keine tatsächlich vergleichbaren Studien mit entsprechend vergleichbaren Patientenkollektiven und gleichem Studienaufbau zu finden sind. Daher können hier nur Studien zur Diskussion herangezogen werden, deren Ergebnisse einer zumindest ähnlichen Fragestellung zugrunde liegen.

Nomura Y et al (171) beschrieben 1985, dass es unter endokriner Therapie zu einem bestimmten Prozentsatz zu einem Verlust der Östrogenrezeptorexpression kommt. In dieser Studie wurden 99 Patienten mit fortgeschrittenem Mammakarzinom auf eine Veränderung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus im Verlauf der Erkrankung hin untersucht. In die Studie wurden sowohl östrogenrezeptorpositive als auch östrogenrezeptornegative Tumoren, sowie ebenfalls progesteronrezeptorpositive als auch progesteronrezeptornegative Tumoren eingebracht. Es wurde die Veränderung in Abhängigkeit von einer endokrinen Therapie oder einer Chemotherapie oder deren Kombination untersucht. Bei der endokrinen Therapie wurde hierbei zusätzlich zwischen einer Ovariectomie und der Behandlung mit einem Antiöstrogen, entweder mit Tamoxifen oder Meptiostane unterschieden. Eine Angabe der Dosierung von Tamoxifen und Meptiostane erfolgte hier nicht. Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptors erfolgte mittels biochemischer Methodik. Es wurde zwischen positivem und negativem Rezeptor unterschieden. Insgesamt wurde ein Verlust des Östrogenrezeptors bei 32 (56%), von zuvor 57 östrogenrezeptorpositiven Tumoren unabhängig von deren Behandlung beschrieben. Nach der Therapie mit einem Antiöstrogen wurde in 47% der Fälle (7/15) eine Veränderung des Östrogenrezeptorstatus von zuvor positivem hin zu einem negativen Östrogenrezeptorstatus beschrieben. Diese Veränderung trat nach Ovariectomie in 61% der Fälle (11/18) und unter Chemotherapie in 44% der Fälle (4/9) auf. Bei Patienten, die sowohl eine Chemotherapie, als auch eine endokrine Therapie, entweder in Form einer Ovariectomie oder einer Therapie mit einem Antiöstrogen erhalten hatten, kam es in 67% der Fälle (10/15) zum Verlust des Östrogenrezeptors. Aufgrund der Tatsache, dass das von Nomura et al beschriebene Patientenkollektiv und das der hier vorliegenden Studie nicht direkt vergleichbar sind, ist auch ein Vergleich der Ergebnisse nur sehr eingeschränkt möglich. Das am ehesten vergleichbare Kollektiv der zunächst östrogenrezeptorpositiven Patienten, die dann mit einem Antiöstrogen (Tamoxifen oder Meptiostane) behandelt wurden, ist mit 15 untersuchten Patienten sehr klein, so dass ein Vergleich mit dem hier untersuchten Kollektiv von 67 Patienten bezüglich einer prozentualen Aussage über diese Veränderung ebenfalls nur eingeschränkt möglich ist. Es kommt außerdem hinzu, dass hier sowohl mit Tamoxifen, als auch mit Meptiostane behandelte Patienten untersucht wurden. Es muss also davon ausgegangen werden, dass das vergleichbare Kollektiv der mit Tamoxifen behandelten Patienten nochmals eine

geringere Fallzahl als 15 aufweist. Eine genaue Fallzahl kann hier jedoch aus der Veröffentlichung von Nomura et al nicht abgeleitet werden. Zusätzlich wurde hier eine andere Methode der Hormonrezeptorbestimmung eingesetzt, was einen Vergleich der Ergebnisse zusätzlich erschwert. Durch die vorliegende Arbeit wird jedoch im Grundsatz bestätigt, dass der Verlust des Östrogenrezeptors nach endokriner Therapie in einem bestimmten Prozentsatz auftritt.

Kuukasjarvi et al (173) veröffentlichten 1996 eine Studie, die sich mit der Frage beschäftigte, inwieweit das schlechte Ansprechen auf eine endokrine Therapie mit dem Verlust des Östrogenrezeptors in Verbindung steht. Es wurden 50 Patienten mit einem Progress eines Mammakarzinoms, die bisher keine adjuvante Therapie im Sinne einer Chemotherapie oder endokrinen Therapie mit Tamoxifen erhalten hatten, auf eine Veränderung des Östrogen- und des Progesteronrezeptors im Rezidiv hin untersucht. Die Hormonrezeptoranalyse erfolgte mittels Immunhistochemie. Von den 50 Patienten waren 35 Patienten (70%) primär östrogenrezeptorpositiv. 30 Patienten (60%) waren primär progesteronrezeptorpositiv. 15 Patienten (30%) waren primär östrogenrezeptornegativ und 20 Patienten (40%) waren primär progesteronrezeptornegativ. Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose lag bei 53 Jahren. Alle Patienten hatten eine operative Therapie, entweder als Mastektomie oder Segmentresektion mit axillärer Lymphonodektomie erhalten. 25 Patienten (50%) erhielten eine adjuvante Strahlentherapie. Die durchschnittliche Zeit bis zum Progress betrug 25 Monate, wobei die kürzeste Dauer bis zum Progress 3 und die längste Dauer bis zum Progress 228 Monate betrug. Histologisch waren 86% der Tumoren invasiv duktale, 6% invasiv lobuläre Tumoren, die restlichen waren andere histologische Typen. 58% der Tumoren waren G2 differenziert. 26% der Tumoren waren G3 differenziert und 16% der Tumoren waren G1 differenziert. Von den 35 primär östrogenrezeptorpositiven Tumoren zeigten sich im Progress nur noch 23 Tumoren (66%) östrogenrezeptorpositiv. Bei 12 Tumoren (34%) kam es im Verlauf der Erkrankung zu einem Verlust der Östrogenrezeptorexpression. Dieser Verlust von Hormonrezeptoren scheint nach Ansicht der Autoren im Verlauf einer Mammakarzinomerkrankung zu einem bestimmten Prozentsatz spontan aufzutreten. Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nur bedingt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichen. Das hier initial östrogenrezeptorpositive Patientenkollektiv ist nur in etwa halb so groß wie das der hier vorliegenden Studie, was einen Vergleich bei kleiner Fallzahl generell einschränkt. Man kann also davon

ausgehen, dass die Ergebnisse von Kuuksjärvi et al, die darauf hindeuten, dass der Hormonrezeptorverlust spontan auftritt, und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die den Verlust des Östrogenrezeptors durchaus im Zusammenhang mit einer endokrinen Therapie sehen, nicht im Widerspruch zueinander stehen müssen. Der Zusammenhang zwischen Tamoxifen und einem Verlust oder einer Verminderung des Östrogenrezeptorstatus im Verlauf einer Therapie mit Tamoxifen wird auch von Karck U et al diskutiert (180). In der Studie von Kuukasjarvi et al (173) wurden dann 27 der primär östrogenrezeptorpositiven Patienten im Progress mit Tamoxifen (20 bis 40 mg/d) behandelt. Es wurde nun das Ansprechen auf Tamoxifen in Abhängigkeit des Östrogenrezeptorstatus im Progress untersucht. Die Untersuchung auf ein Ansprechen der Therapie im Sinne einer Regression erfolgte nach 3 und 6 Monaten. Hierbei zeigte sich, dass die auch im Progress weiterhin östrogenrezeptorpositiven Patienten ein signifikant besseres Ansprechen auf Tamoxifen, im Sinne eines Regresses und des Überlebens zeigten, als die im Progress östrogenrezeptornegativ gewordenen Patienten. 74% der weiterhin östrogenrezeptorpositiven Tumoren zeigten eine Regression unter der Therapie mit Tamoxifen. Auch hier zeigt sich ein Studienvergleich schwierig, da das Patientienkollektiv nicht vergleichbar ist. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein fast ausschließlich im adjuvanten Stadium befindliches Patientienkollektiv (97% der Patienten), was mit einem Kollektiv von Patienten, bei denen es bereits zum Progress gekommen ist, nicht direkt zu vergleichen ist. Diese Studie von Kuukasjarvi et al bekräftigt aber die Theorie, dass das Ansprechen auf Tamoxifen ganz erheblich von der Östrogenrezeptorexpression abhängt und dass östrogenrezeptornegative Tumoren, auch wenn sie primär östrogenrezeptorpositiv waren, signifikant schlechter auf eine Therapie mit Tamoxifen ansprechen. Hier kam es nur in 12,5 % der Fälle zu einem partiellen oder vollständigen Regress. Dies bestätigt wiederum die Notwendigkeit der Hormonrezeptoranalyse auch im Rezidiv und in der Metastase, was auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als sinnvoll und wichtig erscheint.

In einer Studie von Thoresen et al wird über den Zusammenhang des Hormonrezeptorstatus mit dem Differenzierungsgrad des entsprechenden Tumors diskutiert. In dieser Studie wird darauf hingewiesen, dass der Verlust des Hormonrezeptorstatus nicht allein durch die Entdifferenzierung des Tumors begründet werden sollte, sondern dem Rezeptorverlust noch andere komplexere Ursachen zugrundeliegen (181). Auch die vorliegende Arbeit zeigt, dass es Tumoren

gibt, die trotz eines schlechten Differenzierungsgrades einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweisen. Allgemein wird davon ausgegangen, dass sich Tumoren beim Progress einer Erkrankung mehr und mehr entdifferenzieren. Diese Entdifferenzierung könnte bei einem schließlich entdifferenzierten Tumor auch einen Verlust der Hormonrezeptorexpression bedeuten, da bei entdifferenzierten Tumoren die histologische Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe weniger gegeben ist. Die vorliegende Arbeit zeigte jedoch nicht in allen Fällen bei Abnahme des Differenzierungsgrades auch einen Verlust der Hormonrezeptorexpression. Vielmehr kam es nur bei 3 von 17 Tumoren, bei denen eine Veränderung des Differenzierungsgrades beobachtet wurde, zu einer Veränderung des Hormonrezeptorstatus. Da nur bei 17 Tumoren der Differenzierungsgrad vor und nach der Therapie mit Tamoxifen bekannt war, kann diese Beobachtung nur auf diese kleine Fallzahl bezogen werden. Zusätzlich kam es nur bei 7 dieser 17 Tumoren überhaupt zu einer Veränderung des Differenzierungsgrades. Allerdings konnte hier beobachtet werden, dass es bei den Tumoren, die ihre Hormonrezeptorexpression verloren hatten, nur in einem Fall auch zu einer Verringerung des Differenzierungsgrades kam. In den beiden anderen Fällen blieb der Differenzierungsgrad gleich. Bezogen auf die sehr kleine Fallzahl konnte demnach keine Korrelation zwischen Hormonrezeptorverlust und Differenzierungsgrad des Tumors gezeigt werden. Dies deutet wiederum darauf hin, dass ein Verlust der Hormonrezeptorexpression nicht ausschließlich der Entdifferenzierung eines Tumors zugeschrieben werden sollte, sondern bestätigt die Annahme von Thoresen et al, dass dem Verlust von Hormonrezeptoren andere Mechanismen zugrundeliegen. Wiebe, VJ et al berichten in diesem Zusammenhang darüber, dass die Resistenz gegenüber Tamoxifen nicht nur auf den Verlust oder die Down-Regulation des Hormonrezeptors zurückgeführt werden sollte. Vielmehr wird hier von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen (182).

Encarnacion et al beschreiben ebenfalls in einer Studie, dass Mammakarzinompatienten mit einem Progress der Erkrankung unter Tamoxifen auch weiterhin positive Hormonrezeptoren aufweisen können, was hier auch als ein Hinweis auf einen anderen Mechanismus der Tamoxifenresistenz gewertet wird (174).

Die Veränderung des Hormonrezeptorstatus eines Tumors im Verlauf einer Brustkrebserkrankung, die also durch die vorliegende Arbeit erneut gezeigt werden

kann, wird im klinischen Alltag aber eher weniger berücksichtigt. Standardmäßig wird der Hormonrezeptorstatus dieser Tumoren nur in der adjuvanten Situation aus den entsprechenden Operationspräparaten oder Stanzbiopsaten bestimmt. Liegt bei diesen Tumoren eine Expression des Östrogenrezeptors vor, erhalten die Patienten dann nach den aktuellen Leitlinien eine entsprechende antihormonelle Behandlung. Wenn es bei diesen Patienten zum Progress der Brustkrebserkrankung, entweder in Form eines Lokalrezidivs oder als Metastase kommt, findet in manchen Fällen oder kann in manchen Fällen keine erneute Bestimmung des Hormonrezeptorstatus mehr stattfinden und es bleibt somit klinisch häufig unklar, ob es im entsprechenden Tumor zu einer Veränderung des Hormonrezeptorstatus gekommen ist. Dies ist dadurch zu begründen, dass insbesondere Fernmetastasen einer Biopsie schlecht oder überhaupt nicht zugänglich sind. Die Diagnosestellung erfolgt hier im klinischen Alltag oftmals aus der Klinik oder Bildgebung, also ohne histologische Beurteilung und Hormonrezeptorbestimmung. Zur Therapieentscheidung über eine antihormonelle Therapie wird dann zum Teil nur der Rezeptorstatus des adjuvanten Stadiums herangezogen. Die Wirksamkeit einer entsprechenden endokrinen Therapie kann hier also nur über einen Rezeptorstatus des adjuvanten Stadiums abgeleitet und nicht anhand eines erneut bestimmten Rezeptorstatus als sinnvoll und wirksam eingestuft werden. Es findet dann keine Berücksichtigung einer eventuellen Veränderung des Rezeptorstatus, im Sinne eines Verlustes der Hormonrezeptorexpression statt. In der klinischen Situation wird also in vielen Fällen die adjuvante Situation auf die Situation im Rezidiv und in der Metastase übertragen und somit ist die Wirksamkeit einer antihormonellen Therapie fraglich. Dass dieses Vorgehen durchaus problematisch ist, wurde bereits in der Literatur beschrieben (168).

Die vorliegende Arbeit konnte aber dennoch den für die Klinik wichtigen Aspekt hervorheben, dass in schätzungsweise 70% der Fälle mit einem weiteren Behandlungserfolg einer antihormonellen Therapie gerechnet werden kann, jedoch in schätzungsweise 30% der Fälle ein weiterer Therapieerfolg fraglich ist. In den in dieser Studie untersuchten Patientengruppen konnte nämlich beobachtet werden, dass es sowohl nach oder während der Therapie mit Tamoxifen oder auch einem Aromataseinhibitor im Rezidiv und auch in der Metastase des entsprechenden Tumors zu Veränderungen der Expression sowohl des Östrogen- als auch des Progesteronrezeptors kommen kann. In der unter oder nach der Therapie mit

Tamoxifen behandelten Patientengruppe konnte gezeigt werden, dass ein Progress unter endokriner Therapie mit Tamoxifen in fast einem Drittel der Fälle mit einem Verlust der Östrogenrezeptorexpression einhergeht. Alle Tumoren der Patienten dieser Gruppe exprimierten vor der Therapie mit Tamoxifen den Östrogenrezeptor. Nur noch 47 der 67 Tumoren, also 70,1% der Patienten dieser Gruppe, wiesen auch noch im Rezidiv oder in der Metastase, die während oder auch nach der Therapie mit Tamoxifen auftraten, eine Östrogenrezeptorexpression auf. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase betrug hierbei $54,9 \pm 34,6$ Monate. Außerdem konnte in dieser Patientengruppe ebenfalls eine Veränderung der Progesteronrezeptorexpression gezeigt werden. Vor der Tamoxifentherapie waren 55 Tumoren (82,1%) dieser Gruppe Progesteronrezeptor positiv, 12 Tumoren (17,9%) waren Progesteronrezeptor negativ. Nach bzw. während der Tamoxifentherapie waren noch 36 Tumoren (53,7%) positiv, 31 Tumoren (46,3%) negativ. Es kam also zu einer statistisch nachweisbaren signifikanten Abnahme der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression.

Zusammenfassend heißt das, dass es in fast 30% (29,9%) der Fälle zu einem Verlust der Expression des Östrogenrezeptors kam. Diese Tatsache stellt für den Senologen, der eventuell eine weiterführende endokrine Therapie plant, eine wichtige Information dar. Da die Ergebnisse statistisch einen signifikanten Unterschied vor und nach Tamoxifentherapie zeigen, kann man davon ausgehen, dass es sich hierbei nicht um ein zufälliges Ergebnis handelt, sondern dass dieser Verlust des Rezeptorstatus regelmäßig zu einem gewissen Prozentsatz auftritt, was bereits auch o.g. Studien zeigten und dass auch ein Zusammenhang mit der Therapie mit Tamoxifen besteht.

Bezüglich der Beurteilung der Hormonrezeptorstatusveränderung nach Aromatasehemmertherapie scheinen die Daten der vorliegenden Arbeit keine aussagekräftigen Ergebnisse zu liefern. Bei äußerst geringer Fallzahl sollten die statistischen Ergebnisse eher unter Vorbehalt gesehen werden. Diese zeigen, dass keine signifikante Veränderung des Hormonrezeptorstatus nach Aromatasehemmertherapie auftritt. Diese Aussage sollte aber trotzdem Anlass zu weiterer Forschung und zur Durchführung weiterer, größerer Studien zur Klärung dieser Frage geben. Dies ist vor allem unter dem Gesichtspunkt der sehr guten Wirksamkeit der Aromatasehemmer wichtig, denn in großen Studien konnte bei postmenopausalen Frauen eine Überlegenheit der Aromatasehemmer der dritten

Generation gegenüber Tamoxifen hinsichtlich der Effektivität, als auch der geringeren Nebenwirkungen nachgewiesen werden (158) (159) (160). Diese Ergebnisse haben auch zu einer grundlegenden Veränderung der Empfehlungen der antihormonellen Therapie postmenopausaler Frauen geführt.

Für den Einsatz von Aromataseinhibitoren stehen derzeit unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung. Sicher postmenopausale Patienten können bei entsprechender Risikokonstellation über 5 Jahre einen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) erhalten (Upfront) (161) (158).

Als Alternative kann zunächst für 2-3 Jahre eine Therapie mit Tamoxifen und eine anschließende Umstellung auf einen Aromatasehemmer (Exemestan, Anastrozol) erfolgen (Switch). Studien zeigten auch hier einen Vorteil gegenüber der alleinigen Therapie mit Tamoxifen. So wurde in der ARNO 95- und der ABCSG 8-Studie die Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre mit einer Therapie mit Tamoxifen für 2 Jahre und anschließender Umstellung auf Anastrozol für 3 Jahre untersucht. Hierbei zeigte sich für die auf Anastrozol umgestellte Patientengruppe eine 40%ige Risikoreduktion. (162). In der ARNO-Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil für den Aromatasehemmer (163). Ebenfalls möglich ist eine erweiterte endokrine adjuvante Therapie nach 5 Jahren Tamoxifen. Für weitere 2-5 Jahre kann eine Therapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol) angeschlossen werden. Es konnte hier eine signifikante Senkung des distanten Rezidivrisikos gezeigt werden. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte für Patienten mit Befall der axillären Lymphknoten gezeigt werden (159). Zu spekulieren wäre, ob eine Therapie mit einem Aromatasehemmer einen weniger negativen Einfluß auf die Östrogenrezeptorexpression (im Sinne eines Rezeptorverlustes) hat als eine Therapie mit Tamoxifen.

Zusammengefaßt zeigen die Daten der vorliegenden Studie, dass die Veränderung des Hormonrezeptorstatus des Mammakarzinoms ein therapeutisches Problem darstellen und weitere Forschung in diesem Bereich eine erhebliche Wichtigkeit haben sollten. Für eine definitive Beurteilung bezüglich des Zusammenhangs der Veränderung mit einer Tamoxifen- und Aromatasehemmertherapie sollten hier größere Studien mit höheren Fallzahlen durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Brustkrebstumoren können die Eigenschaft haben, Hormonrezeptoren zu exprimieren. Der ER spielt hierbei eine entscheidende Rolle und kann therapeutisch genutzt werden. Tamoxifen führt zu einer direkten Blockierung des Östrogenrezeptors. Aromatasehemmer inhibieren das Enzym Aromatase, welches an der Östrogensynthese beteiligt ist. Patienten, deren Brustkrebstumoren den Östrogenrezeptor exprimieren, werden standardmäßig mit einer endokrinen Therapie, z.B. mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer behandelt. Beim Progress wird dann häufig der initial positive Hormonrezeptorstatus des Primärtumors auf die Metastase oder das Rezidiv übertragen und eine endokrine Therapie fortgeführt, ohne eine erneute Rezeptorbestimmung durchzuführen. In der vorliegenden Arbeit wurden Lokalrezidive und Metastasen von 67 mit Tamoxifen und 8 mit Aromatasehemmern behandelte Patienten der Universitätsfrauenkliniken Düsseldorf und Aachen auf die noch weiterhin vorhandene Exprimierung des ER und PR nach entsprechender endokriner Therapie untersucht. Vor der Therapie mit Tamoxifen waren 67 Patienten ER positiv, 55 Patienten waren PR positiv. Nach der Therapie mit Tamoxifen wiesen nur noch 47 Patienten im Rezidiv oder in der Metastase einen positiven ER und 36 Patienten einen positiven PR auf. Vor der Therapie mit einem Aromatasehemmer waren 8 untersuchte Patienten ER positiv und 5 Patienten PR positiv. Nach der Therapie waren noch 6 Patienten ER positiv und noch 5 Patienten PR positiv. Nach einer Therapie mit Tamoxifen zeigte sich im Progress demnach eine signifikante Veränderung des Rezeptorstatus im Sinne eines Verlustes des Östrogen- und Progesteronrezeptors. Da nach der Therapie mit Tamoxifen nur noch ca. 70% der Tumoren den Östrogenrezeptor exprimierten, scheint ein weiteres Ansprechen auf eine endokrine Therapie in fast 30% der Fälle zumindest fraglich. Insgesamt führen die Ergebnisse dieser Arbeit zu der Erkenntnis, dass die Hormonrezeptoranalyse bei allen Patienten, auch an Geweben aus Rezidiven oder Metastasen sinnvoll und notwendig ist und ein Übertragen des Rezeptorstatus vom Primärtumor auf die Metastase oder das Rezidiv mit einer nicht unerheblichen Fehlerquote behaftet sein kann.

6. Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1	Risikofaktoren und relatives Risiko für eine Brustkrebsentstehung modifiziert nach den S-3-Leitlinien Brustkrebs	3
Tab. 2	TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.....	6
Tab. 3	Tumorstadien des Mammakarzinoms (42)	9
Tab. 4	St. Gallerer Risikokategorien	10
Tab. 5	Klassifikation der Aromataseinhibitoren.....	26
Tab. 6	Behandlungsgruppen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms entsprechend der Hormonempfindlichkeit/Konsensus St. Gallen 2005 (Goldhirsch et al 2005)	31
Tab. 7	Behandlungsempfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach St.Gallen 2007	32
Tab. 8	Aufteilung der Studiengruppen in Tamoxifen-und Aromatasehemmergruppe	38
Tab. 9	Ermittlung des Punkte-Scores nach Remmele (156).....	39
Tab. 10	Vierfeldertafel	41
Tab. 11	Charakteristik des Patientenkollektivs der Tamoxifen-Gruppe (Gruppe 1) vor der Therapie mit Tamoxifen.....	46
Tab.12	Charakteristik des Patientenkollektivs der Tamoxifen-Gruppe (Gruppe 1) nach der Therapie mit Tamoxifen	49
Tab.13	Charakteristik des Patientenkollektivs der Aromatasehemmer-Gruppe (Gruppe 2) vor der Therapie mit einem Aromatasehemmer	54
Tab. 14	Charakteristik des Patientenkollektivs der Aromatasehemmer-Gruppe (Gruppe 2) nach der Therapie mit einem Aromatasehemmer	56

7. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1	Signalübertragungswege, deren Inhibitoren im Zusammenhang mit den Zellzyklusphasen und Aktivierung wachstumsfördernder Signalübertragungswege durch Botenstoffe.....	21
Abb. 2	Interaktion wachstumsfördernder Signalübertragungswege und Signalübertragung bis zum Zellkern	21
Abb. 3	Strukturformel Tamoxifen	22
Abb. 4	Angriffsorte von Tamoxifen und Aromatasehemmern	27
Abb. 5	Voraussetzung zur Studienaufnahme	35
Abb. 6	Histologische Subtypen der Tamoxifengruppe	42
Abb. 7	Differenzierung der Tumoren vor Tamoxifen.....	43
Abb. 8	Strahlentherapie der Tamoxifengruppe	44
Abb. 9	Vergleich des ER-Status vor und nach Tamoxifen (n=).....	51
Abb. 10	Vergleich des ER-Status vor und nach Tamoxifen (%).....	51
Abb. 11	Vergleich des PR-Status vor und nach Tamoxifen (n=).....	52
Abb. 12	Vergleich des PR-Status vor und nach Tamoxifen (%).....	52
Abb. 13	Vergleich ER-Status vor und nach Aromatasehemmer (n=).....	58
Abb. 14	Vergleich ER-Status vor und nach Aromatasehemmer (%).....	58
Abb. 15	Vergleich PR-Status vor und nach Aromatasehemmer (n=).....	59
Abb. 16	Vergleich PR-Status vor und nach Aromatasehemmer (%).....	59

8. Abkürzungen

ABCSG-8-Studie	Austrian Breast Cancer Study Group
ACR-Kriterien	Kriterien des american college of radiologie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Aromataseinhibitor
ARNO 95-Studie	Arimidex-Nolvadex-Studie
ATAC-Studie	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination-Studie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body mass index
BRCA-1-Gen	Breast Cancer Gene 1
BRCA-2-Gen	Breast Cancer Gene 2
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA 15-3	Carboanhydrate 15-3
CEA	carcinoembryonales Antigen
CLIS	Carcinoma lobulare in situ
CMF	Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluouracil
CYP 19	Cytochrom P450, subfamily 19
d	Tag
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DFS	disease free survival
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	Desoxyribonukleinsäure

EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group
ED	Erstdiagnose
ER	Östrogenrezeptor
FAC	5-Fluouracil-Adriamycin- Cyclophosphamid
FEC	5-Fluouracil-Epirubicin- Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
fmol	femtomol
FSH	follikelstimulierendes Hormon
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon
HER-2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HERA-Studie	HERceptin Adjuvant-Studie
IGF	Insulin-like Growth factor
IRS	Immunreaktiver Score
LH	luteinisierendes Hormon
MAPkinase	Mitogen-activated protein Kinase
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
n	numerus, Gesamtzahl Fälle
o.	oder
o.g.	oben genannt
PR	Progesteronrezeptor
S-3-Leitlinien	Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früh- erkennung in Deutschland
s.a.	siehe auch
SERM	selektive Estrogen-Rezeptor- Modulatoren
s.o.	siehe oben
$t^{1/2}$	Halbwertszeit

TAM	Tamoxifen
TGF	transforming growth factor
TNM-Klassifikation	von der International Union against Cancer (UICC) festgelegte Tumorstadieneinteilung nach der klinisch und histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung eines Tumors aufgrund folgender Kriterien: Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M)
TRAM	Transverser Rectus abdominis Musculocutaneum
u.	und
u.a.	unter anderem
VEGF	vascular endothelial growth factor
z.B.	zum Beispiel
ZEBRA	Zoladex in Early Breast Cancer Research Association Trial
%	Prozent
+	positiv
-	negativ

9. Literaturverzeichnis

1. Ferlay, J., P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet, and P. Boyle. 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18:581.
2. Kaufmann, M., E. Bajetta, L. Y. Dirix, L. E. Fein, S. E. Jones, N. Zilembo, J. L. Dugardyn, C. Nasurdi, R. G. Menzel, J. Cervek, C. Fowst, A. Polli, E. di Salle, A. Arkhipov, G. Piscitelli, L. L. Miller, and G. Massimini. 2000. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III randomized study. *Clin Breast Cancer* 1 Suppl 1:S15.
3. Aoki, K., and M. Kurihara. 1994. The history of cancer registration in Japan: contribution of Dr Mitsuo Segi. *Cancer Surv* 19-20:563.
4. Nectoux, J., and D. M. Parkin. 1992. [Epidemiology of breast cancer in men]. *Bull Cancer* 79:991.
5. Wittekind C, R. U. 1993. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag.
6. 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360:187.
7. Shema, L., L. Ore, M. Ben-Shachar, M. Haj, and S. Linn. 2007. The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study. *J Cancer Res Clin Oncol* 133:539.
8. Paul, C., D. C. Skegg, and G. F. Spears. 1990. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 46:366.
9. White, E., K. E. Malone, N. S. Weiss, and J. R. Daling. 1994. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst* 86:505.
10. Silvera, S. A., A. B. Miller, and T. E. Rohan. 2005. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 16:1059.
11. 1996. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 347:1713.

12. Nelson, H. D., L. L. Humphrey, P. Nygren, S. M. Teutsch, and J. D. Allan. 2002. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *Jama* 288:872.
13. Schuetz, F., I. J. Diel, M. Poeschel, T. von Holst, E. F. Solomayer, S. Lange, P. Sinn, G. Bastert, and C. Sohn. 2007. 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* 196:342 e1.
14. Friman, E. I., M. Mahlman, B. Nilsson, L. Skoog, L. Lofgren, N. Wilking, and E. Von Schoultz. 2007. Hormone therapy and estrogen receptor expression in breast cancer. *Acta Oncol* 46:194.
15. 2001. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 358:1389.
16. Chang-Claude, J., H. Becher, U. Hamann, and T. Schroeder-Kurth. 1995. [Risk assessment for familial occurrence of breast cancer]. *Zentralbl Gynakol* 117:423.
17. Jonat, W. 2001. Goserelin (Zoladex)--its role in early breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Br J Cancer* 85 Suppl 2:1.
18. Struewing, J. P., Z. M. Coriaty, E. Ron, A. Livoff, M. Konichezky, P. Cohen, M. B. Resnick, B. Lifzchiz-Mercerl, S. Lew, and J. Iscovich. 1999. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am J Hum Genet* 65:1800.
19. Schulz, K. D., R. Kreienberg, R. Fischer, and U. S. Albert. 2003. [Stage 3 recommendations--the early recognition of breast cancer in Germany. Abridged version for medical practitioners]. *Radiologe* 43:495.
20. Talamini, R., S. Franceschi, C. La Vecchia, E. Negri, L. Borsa, M. Montella, F. Falcini, E. Conti, and C. Rossi. 1996. The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *Eur J Cancer* 32A:303.
21. Tavani, A., S. Gallus, C. La Vecchia, E. Negri, M. Montella, L. Dal Maso, and S. Franceschi. 1999. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer* 35:1361.
22. Vogel, V. G. 1996. Assessing women's potential risk of developing breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 10:1451.

23. Peer, P. G., J. A. van Dijck, J. H. Hendriks, R. Holland, and A. L. Verbeek. 1993. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 71:3547.
24. Layde, P. M., L. A. Webster, A. L. Baughman, P. A. Wingo, G. L. Rubin, and H. W. Ory. 1989. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 42:963.
25. Ramon, J. M., J. M. Escriba, I. Casas, J. Benet, C. Iglesias, L. Gavalda, G. Torras, and J. Oromi. 1996. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol* 12:449.
26. Colditz, G. A., W. C. Willett, D. J. Hunter, M. J. Stampfer, J. E. Manson, C. H. Hennekens, and B. A. Rosner. 1993. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *Jama* 270:338.
27. Lancaster, J. M., M. E. Carney, and P. A. Futreal. 1997. BRCA 1 and 2--A Genetic Link to Familial Breast and Ovarian Cancer. *Medscape Womens Health* 2:7.
28. London, S. J., J. L. Connolly, S. J. Schnitt, and G. A. Colditz. 1992. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *Jama* 267:941.
29. Dupont, W. D., F. F. Parl, W. H. Hartmann, L. A. Brinton, A. C. Winfield, J. A. Worrell, P. A. Schuyler, and W. D. Plummer. 1993. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 71:1258.
30. Yarbro, J. W., D. L. Page, L. P. Fielding, E. E. Partridge, and G. P. Murphy. 1999. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* 86:2436.
31. Adami, H. O., B. Malke, L. E. Rutqvist, I. Persson, and L. Ries. 1986. Temporal trends in breast cancer survival in Sweden: significant improvement in 20 years. *J Natl Cancer Inst* 76:653.
32. Adami, H. O., B. Malke, L. Holmberg, I. Persson, and B. Stone. 1986. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 315:559.

33. Franceschi, S., A. Favero, C. La Vecchia, A. E. Baron, E. Negri, L. Dal Maso, A. Giacosa, M. Montella, E. Conti, and D. Amadori. 1996. Body size indices and breast cancer risk before and after menopause. *Int J Cancer* 67:181.
34. Hunt, K. A., and E. A. Sickles. 2000. Effect of obesity on screening mammography: outcomes analysis of 88,346 consecutive examinations. *AJR Am J Roentgenol* 174:1251.
35. Guibout, C., E. Adjadj, C. Rubino, A. Shamsaldin, E. Grimaud, M. Hawkins, M. C. Mathieu, O. Oberlin, J. M. Zucker, X. Panis, J. L. Lagrange, N. Daly-Schveitzer, J. Chavaudra, and F. de Vathaire. 2005. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 23:197.
36. Travis, L. B., D. Hill, G. M. Dores, M. Gospodarowicz, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, B. Glimelius, M. Andersson, E. Pukkala, C. F. Lynch, D. Pee, S. A. Smith, M. B. Van't Veer, T. Joensuu, H. Storm, M. Stovall, J. D. Boice, Jr., E. Gilbert, and M. H. Gail. 2005. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 97:1428.
37. Kaste, S. C., M. M. Hudson, D. J. Jones, R. Fryrear, C. A. Greenwald, I. D. Fleming, and C. B. Pratt. 1998. Breast masses in women treated for childhood cancer: incidence and screening guidelines. *Cancer* 82:784.
38. Chen, W. Y., G. A. Colditz, B. Rosner, S. E. Hankinson, D. J. Hunter, J. E. Manson, M. J. Stampfer, W. C. Willett, and F. E. Speizer. 2002. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 137:798.
39. Speroff, L. 2002. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 41:171.
40. Ziv, E., J. Shepherd, R. Smith-Bindman, and K. Kerlikowske. 2003. Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:556.
41. Elston, C. W., and I. O. Ellis. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403.
42. Schmoll, H., Possinger. 2006. *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer.

43. Goldhirsch, A., J. H. Glick, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, and H. J. Senn. 2005. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16:1569.
44. Goldhirsch, A., W. C. Wood, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, and H. J. Senn. 2007. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18:1133.
45. Thomas, D. B., D. L. Gao, S. G. Self, C. J. Allison, Y. Tao, J. Mahloch, R. Ray, Q. Qin, R. Presley, and P. Porter. 1997. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89:355.
46. Caines, J. S., K. Chantziantoniou, B. A. Wright, G. P. Konok, S. E. Iles, A. Bodurtha, I. Zayid, and C. Daniels. 1996. Nova Scotia Breast Screening Program experience: use of needle core biopsy in the diagnosis of screening-detected abnormalities. *Radiology* 198:125.
47. Peer, P. G., A. L. Verbeek, M. Mravunac, J. H. Hendriks, and R. Holland. 1996. Prognosis of younger and older patients with early breast cancer. *Br J Cancer* 73:382.
48. Gotzsche, P. C. 2006. Screening and breast cancer. *N Engl J Med* 354:767.
49. Buchberger, W., P. DeKoekkoek-Doll, P. Springer, P. Obrist, and M. Dunser. 1999. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 173:921.
50. Potterton, A. J., D. J. Peakman, and J. R. Young. 1994. Ultrasound demonstration of small breast cancers detected by mammographic screening. *Clin Radiol* 49:808.
51. Eiermann W, J. F., Konecny G, Possinger, Sauer H, Zhomssen C, Tigges F, Untch M. 1998. systemische Therapie des Mammakarzinoms in Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In 7. Auflage. Tumorzentrum München.
52. Heywang-Kobrunner, S. H., U. Bick, W. G. Bradley, Jr., B. Bone, J. Casselman, A. Coulthard, U. Fischer, M. Muller-Schimpfle, H. Oellinger, R. Patt, J. Teubner, M. Friedrich, G. Newstead, R. Holland, A. Schauer, E. A. Sickles, L. Tabar, J. Waisman, and K. D. Wernecke. 2001. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning

- diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 11:531.
53. Alderson, P. O., D. F. Adams, B. J. McNeil, R. Sanders, S. S. Siegelman, H. J. Finberg, S. J. Hessel, and H. L. Abrams. 1983. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology* 149:225.
54. Harder, F., M. Zuber, and D. Oertli. 1997. [Instrumental diagnosis for therapy decision making--what is possible and desirable, what is essential and what is superfluous--in breast surgery]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 114:391.
55. Fisher, B., J. H. Jeong, S. Anderson, J. Bryant, E. R. Fisher, and N. Wolmark. 2002. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347:567.
56. Veronesi, U., N. Cascinelli, L. Mariani, M. Greco, R. Saccozzi, A. Luini, M. Aguilar, and E. Marubini. 2002. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227.
57. Kuhn, T., A. Bembenek, H. Buchels, T. Decker, J. Dunst, U. Mullerleile, D. L. Munz, H. Ostertag, M. L. Sautter-Bihl, H. Schirrmeister, A. H. Tulusan, M. Untch, K. J. Winzer, and C. Wittekind. 2004. [Sentinel node biopsy in breast cancer]. *Nuklearmedizin* 43:4.
58. Cheng, M. S., J. Fox, and S. A. Hart. 2003. Impact of core biopsy on the management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *ANZ J Surg* 73:404.
59. 2002. Radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003647.
60. Goldhirsch, A., W. C. Wood, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, and H. J. Senn. 2003. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21:3357.
61. Harris, J. R., P. Halpin-Murphy, M. McNeese, N. P. Mendenhall, M. Morrow, and N. J. Robert. 1999. Consensus Statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:989.

62. Louis-Sylvestre, C., K. Clough, B. Asselain, J. R. Vilcoq, R. J. Salmon, F. Campana, and A. Fourquet. 2004. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 22:97.
63. Hoskin, P. J. 2003. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 29:321.
64. Brito, R. A., V. Valero, A. U. Buzdar, D. J. Booser, F. Ames, E. Strom, M. Ross, R. L. Theriault, D. Frye, S. W. Kau, L. Asmar, M. McNeese, S. E. Singletary, and G. N. Hortobagyi. 2001. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 19:628.
65. Fisher, B., A. Brown, E. Mamounas, S. Wieand, A. Robidoux, R. G. Margolese, A. B. Cruz, Jr., E. R. Fisher, D. L. Wickerham, N. Wolmark, A. DeCillis, J. L. Hoehn, A. W. Lees, and N. V. Dimitrov. 1997. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483.
66. Kaufmann, P., C. E. Dauphine, M. P. Vargas, M. L. Burla, N. M. Isaac, K. D. Gonzalez, D. Rosing, and H. I. Vargas. 2006. Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *Am Surg* 72:935.
67. Bear, H. D., S. Anderson, R. E. Smith, C. E. Geyer, Jr., E. P. Mamounas, B. Fisher, A. M. Brown, A. Robidoux, R. Margolese, M. S. Kahlenberg, S. Paik, A. Soran, D. L. Wickerham, and N. Wolmark. 2006. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019.
68. Kaufmann, M., G. N. Hortobagyi, A. Goldhirsch, S. Scholl, A. Makris, P. Valagussa, J. U. Blohmer, W. Eiermann, R. Jackesz, W. Jonat, A. Lebeau, S. Loibl, W. Miller, S. Seeber, V. Semiglazov, R. Smith, R. Souchon, V. Stearns, M. Untch, and G. von Minckwitz. 2006. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24:1940.

69. Levine, M. N., V. H. Bramwell, K. I. Pritchard, B. D. Norris, L. E. Shepherd, H. Abu-Zahra, B. Findlay, D. Warr, D. Bowman, J. Myles, A. Arnold, T. Vandenberg, R. MacKenzie, J. Robert, J. Ottaway, M. Burnell, C. K. Williams, and D. Tu. 1998. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 16:2651.
70. Bria, E., C. Nistico, F. Cuppone, P. Carlini, M. Ciccarese, M. Milella, G. Natoli, E. Terzoli, F. Cognetti, and D. Giannarelli. 2006. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 106:2337.
71. Citron, M. L., D. A. Berry, C. Cirrincione, C. Hudis, E. P. Winer, W. J. Gradishar, N. E. Davidson, S. Martino, R. Livingston, J. N. Ingle, E. A. Perez, J. Carpenter, D. Hurd, J. F. Holland, B. L. Smith, C. I. Sartor, E. H. Leung, J. Abrams, R. L. Schilsky, H. B. Muss, and L. Norton. 2003. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431.
72. Clavarezza, M., L. Del Mastro, and M. Venturini. 2006. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 17 Suppl 7:vii22.
73. Estevez, L. G., M. Munoz, I. Alvarez, Y. Fernandez, J. Garcia-Mata, M. Ruiz-Borrego, I. Tusquets, M. A. Segui, A. Rodriguez-Lescure, E. Adrover, and A. Lluch. 2007. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 33:474.
74. Henderson, I. C., D. A. Berry, G. D. Demetri, C. T. Cirrincione, L. J. Goldstein, S. Martino, J. N. Ingle, M. R. Cooper, D. F. Hayes, K. H. Tkaczuk, G. Fleming, J. F. Holland, D. B. Duggan, J. T. Carpenter, E. Frei, 3rd, R. L. Schilsky, W. C. Wood, H. B. Muss, and L. Norton. 2003. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21:976.

75. Mamounas, E. P., J. Bryant, B. Lembersky, L. Fehrenbacher, S. M. Sedlacek, B. Fisher, D. L. Wickerham, G. Yothers, A. Soran, and N. Wolmark. 2005. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23:3686.
76. Roche, H., P. Fumoleau, M. Spielmann, J. L. Canon, T. Delozier, D. Serin, M. Symann, P. Kerbrat, P. Soulie, F. Eichler, P. Viens, A. Monnier, A. Vindevoghel, M. Campone, M. J. Goudier, J. Bonnetterre, J. M. Ferrero, A. L. Martin, J. Geneve, and B. Asselain. 2006. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 24:5664.
77. Body, J. J., I. J. Diel, M. R. Lichinitser, E. D. Kreuser, W. Dornoff, V. A. Gorbunova, M. Budde, and B. Bergstrom. 2003. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399.
78. Pavlakis, N., R. Schmidt, and M. Stockler. 2005. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003474.
79. Hillner, B. E., J. N. Ingle, R. T. Chlebowski, J. Gralow, G. C. Yee, N. A. Janjan, J. A. Cauley, B. A. Blumenstein, K. S. Albain, A. Lipton, and S. Brown. 2003. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21:4042.
80. Coussens, L., T. L. Yang-Feng, Y. C. Liao, E. Chen, A. Gray, J. McGrath, P. H. Seeburg, T. A. Libermann, J. Schlessinger, U. Francke, and et al. 1985. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 230:1132.
81. King, C. R., M. H. Kraus, and S. A. Aaronson. 1985. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 229:974.
82. Popescu, N. C., C. R. King, and M. H. Kraus. 1989. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 4:362.
83. Schechter, A. L., D. F. Stern, L. Vaidyanathan, S. J. Decker, J. A. Drebin, M. I. Greene, and R. A. Weinberg. 1984. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 312:513.

84. Stern, D. F., P. A. Heffernan, and R. A. Weinberg. 1986. p185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptorlike protein associated with tyrosine kinase activity. *Mol Cell Biol* 6:1729.
85. Berger, M. S., G. W. Locher, S. Saurer, W. J. Gullick, M. D. Waterfield, B. Groner, and N. E. Hynes. 1988. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 48:1238.
86. Carlomagno, C., F. Perrone, C. Gallo, M. De Laurentiis, R. Lauria, A. Morabito, G. Pettinato, L. Panico, A. D'Antonio, A. R. Bianco, and S. De Placido. 1996. c-erb B2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 14:2702.
87. Jacobs, T. W., A. M. Gown, H. Yaziji, M. J. Barnes, and S. J. Schnitt. 1999. Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 17:1974.
88. Paik, S., R. Hazan, E. R. Fisher, R. E. Sass, B. Fisher, C. Redmond, J. Schlessinger, M. E. Lippman, and C. R. King. 1990. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 8:103.
89. Ross, J. S., and J. A. Fletcher. 1999. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 112:S53.
90. Rubin, I., and Y. Yarden. 2001. The basic biology of HER2. *Ann Oncol* 12 Suppl 1:S3.
91. Slamon, D. J., G. M. Clark, S. G. Wong, W. J. Levin, A. Ullrich, and W. L. McGuire. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177.
92. Thor, A. 2001. HER2--a discussion of testing approaches in the USA. *Ann Oncol* 12 Suppl 1:S101.
93. Tzahar, E., H. Waterman, X. Chen, G. Levkowitz, D. Karunagaran, S. Lavi, B. J. Ratzkin, and Y. Yarden. 1996. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 16:5276.

94. Solbach, C., M. Roller, K. Budischewski, S. Loibl, M. Nicoletti, M. Stegmueller, and M. Kaufmann. 2003. EGF-R and Her2/neu overexpressing tumors: independent collectives for treatment of breast cancer by specific monoclonal antibody-therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 129:250.
95. Baselga, J. 2001. Clinical trials of Herceptin(R) (trastuzumab). *Eur J Cancer* 37 Suppl 1:18.
96. Baselga, J. 2001. Clinical trials of Herceptin(trastuzumab). *Eur J Cancer* 37 Suppl 1:S18.
97. McKeage, K., and C. M. Perry. 2002. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 62:209.
98. Shepard, H. M., G. D. Lewis, J. C. Sarup, B. M. Fendly, D. Maneval, J. Mordenti, I. Figari, C. E. Kotts, M. A. Palladino, Jr., A. Ullrich, and et al. 1991. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 11:117.
99. Untch, M., I. Himsl, S. Kahlert, H. J. Lueck, H. Eidtmann, A. Du Bois, H. G. Meerpohl, C. Thomssen, N. Harbeck, C. Jackisch, R. Kreienberg, G. Emons, D. Wallwiener, W. Wiese, G. Schaller, W. Kuhn, M. Muscholl, M. Pauschinger, and B. Langer. 2004. Anthracycline and trastuzumab in breast cancer treatment. *Oncology (Williston Park)* 18:59.
100. Piccart-Gebhart, M. J., M. Procter, B. Leyland-Jones, A. Goldhirsch, M. Untch, I. Smith, L. Gianni, J. Baselga, R. Bell, C. Jackisch, D. Cameron, M. Dowsett, C. H. Barrios, G. Steger, C. S. Huang, M. Andersson, M. Inbar, M. Lichinitser, I. Lang, U. Nitz, H. Iwata, C. Thomssen, C. Lohrisch, T. M. Suter, J. Ruschoff, T. Suto, V. Greatorex, C. Ward, C. Straehle, E. McFadden, M. S. Dolci, and R. D. Gelber. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659.
101. Lebeau, A., D. Deimling, C. Kaltz, A. Sendelhofert, A. Iff, B. Luthardt, M. Untch, and U. Lohrs. 2001. Her-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol* 19:354.
102. Ciampa, A., B. Xu, G. Ayata, D. Baiyee, J. Wallace, M. Wertheimer, K. Edmiston, and A. Khan. 2006. HER-2 status in breast cancer: correlation of gene amplification by FISH with immunohistochemistry expression using

- advanced cellular imaging system. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 14:132.
103. Joensuu, H., P. L. Kellokumpu-Lehtinen, P. Bono, T. Alanko, V. Kataja, R. Asola, T. Utriainen, R. Kokko, A. Hemminki, M. Tarkkanen, T. Turpeenniemi-Hujanen, S. Jyrkkio, M. Flander, L. Helle, S. Ingalsuo, K. Johansson, A. S. Jaaskelainen, M. Pajunen, M. Rauhala, J. Kaleva-Kerola, T. Salminen, M. Leinonen, I. Elomaa, and J. Isola. 2006. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809.
104. Tripathy, D., D. J. Slamon, M. Cobleigh, A. Arnold, M. Saleh, J. E. Mortimer, M. Murphy, and S. J. Stewart. 2004. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 22:1063.
105. Gelmon, K. A., J. Mackey, S. Verma, S. Z. Gertler, N. Bangemann, P. Klimo, A. Schneeweiss, K. Bremer, D. Soulieres, K. Tonkin, R. Bell, B. Heinrich, D. Grenier, and R. Dias. 2004. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 5:52.
106. Ferrara, N. 2001. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 280:C1358.
107. Traina, T. A., H. S. Rugo, and M. Dickler. 2007. Bevacizumab for advanced breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:303.
108. Miller, K., M. Wang, J. Gralow, M. Dickler, M. Cobleigh, E. A. Perez, T. Shenkier, D. Cella, and N. E. Davidson. 2007. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666.
109. Murphy, M. J., Jr. 1998. Molecular Action and Clinical Relevance of Aromatase Inhibitors. *Oncologist* 3:129.
110. Lonning, E., and E. A. Lien. 1995. Mechanisms of action of endocrine treatment in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 21:158.
111. Dickson, R. B., and M. E. Lippman. 1988. Control of human breast cancer by estrogen, growth factors, and oncogenes. *Cancer Treat Res* 40:119.
112. Jacquemier, J. D., J. Hassoun, M. Torrente, and P. M. Martin. 1990. Distribution of estrogen and progesterone receptors in healthy tissue adjacent to breast lesions at various stages--immunohistochemical study of 107 cases. *Breast Cancer Res Treat* 15:109.

113. Toft, D., and J. Gorski. 1966. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 55:1574.
114. Jensen, E. V. 1968. Estrogen receptor: ambiguities in the use of this term. *Science* 159:1261.
115. Green, S., V. Kumar, I. Theulaz, W. Wahli, and P. Chambon. 1988. The N-terminal DNA-binding 'zinc finger' of the oestrogen and glucocorticoid receptors determines target gene specificity. *Embo J* 7:3037.
116. Carson-Jurica, M. A., W. T. Schrader, and B. W. O'Malley. 1990. Steroid receptor family: structure and functions. *Endocr Rev* 11:201.
117. Collins, P., and C. Webb. 1999. Estrogen hits the surface. *Nat Med* 5:1130.
118. Fuhrmann, U., K. Parczyk, M. Klotzbucher, H. Klocker, and A. C. Cato. 1998. Recent developments in molecular action of antihormones. *J Mol Med* 76:512.
119. Mangelsdorf, D. J., C. Thummel, M. Beato, P. Herrlich, G. Schutz, K. Umesono, B. Blumberg, P. Kastner, M. Mark, P. Chambon, and R. M. Evans. 1995. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83:835.
120. Flototto, T., S. Djahansouzi, M. Glaser, B. Hanstein, D. Niederacher, C. Brumm, and M. W. Beckmann. 2001. Hormones and hormone antagonists: mechanisms of action in carcinogenesis of endometrial and breast cancer. *Horm Metab Res* 33:451.
121. Anzick, S. L., J. Kononen, R. L. Walker, D. O. Azorsa, M. M. Tanner, X. Y. Guan, G. Sauter, O. P. Kallioniemi, J. M. Trent, and P. S. Meltzer. 1997. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science* 277:965.
122. Hanstein, B., S. Djahansouzi, P. Dall, M. W. Beckmann, and H. G. Bender. 2004. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. *Eur J Endocrinol* 150:243.
123. Journe, F., J. J. Body, G. Leclercq, and G. Laurent. 2008. Hormone therapy for breast cancer, with an emphasis on the pure antiestrogen fulvestrant: mode of action, antitumor efficacy and effects on bone health. *Expert Opin Drug Saf* 7:241.
124. Cole, M. P., C. T. Jones, and I. D. Todd. 1971. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 25:270.

125. Beekman, J. M., G. F. Allan, S. Y. Tsai, M. J. Tsai, and B. W. O'Malley. 1993. Transcriptional activation by the estrogen receptor requires a conformational change in the ligand binding domain. *Mol Endocrinol* 7:1266.
126. Robinson, E., G. G. Kimmick, and H. B. Muss. 1996. Tamoxifen in postmenopausal women a safety perspective. *Drugs Aging* 8:329.
127. Harper, M. J., and A. L. Walpole. 1966. Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes. *Nature* 212:87.
128. Friedl, A., V. C. Jordan, and M. Pollak. 1993. Suppression of serum insulin-like growth factor-1 levels in breast cancer patients during adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Cancer* 29A:1368.
129. Lonning, P. E., K. Hall, A. Aakvaag, and E. A. Lien. 1992. Influence of tamoxifen on plasma levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein I in breast cancer patients. *Cancer Res* 52:4719.
130. Brandt, S., A. Kopp, B. Grage, and C. Knabbe. 2003. Effects of tamoxifen on transcriptional level of transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms 1 and 2 in tumor tissue during primary treatment of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 23:223.
131. Weber, G. 2005. Down-regulation of increased signal transduction capacity in human cancer cells. *Adv Enzyme Regul* 45:37.
132. O'Brian, C. A., C. G. Ioannides, N. E. Ward, and R. M. Liskamp. 1990. Inhibition of protein kinase C and calmodulin by the geometric isomers cis- and trans-tamoxifen. *Biopolymers* 29:97.
133. Fritsch, M., and V. C. Jordan. 1994. Long-term Tamoxifen Therapy for the Treatment of Breast Cancer. *Cancer Control* 1:356.
134. Nayfield, S. G., and M. B. Gorin. 1996. Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 14:1018.
135. Flaxel, C. J., B. Mulholland, B. Haynes, and Z. J. Gregor. 2000. Intraocular penetration of tamoxifen. *Ophthalmology* 107:2006.
136. Pavlidis, N. A., C. Petris, E. Briassoulis, G. Klouvas, C. Psilas, J. Rempapis, and G. Petroutsos. 1992. Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. *Cancer* 69:2961.
137. Love, R. R., R. B. Mazess, H. S. Barden, S. Epstein, P. A. Newcomb, V. C. Jordan, P. P. Carbone, and D. L. DeMets. 1992. Effects of tamoxifen on bone

- mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 326:852.
138. Catherino, W. H., and V. C. Jordan. 1993. A risk-benefit assessment of tamoxifen therapy. *Drug Saf* 8:381.
139. Brodie, A. M., and V. C. Njar. 2000. Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment*. *Steroids* 65:171.
140. Evans, C. T., D. B. Ledesma, T. Z. Schulz, E. R. Simpson, and C. R. Mendelson. 1986. Isolation and characterization of a complementary DNA specific for human aromatase-system cytochrome P-450 mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:6387.
141. Akhtar, M., V. C. Njar, and J. N. Wright. 1993. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 44:375.
142. McNatty, K. P., A. Makris, C. De Grazia, R. Osathanondh, and K. J. Ryan. 1979. The production of progesterone, androgens and oestrogens by human granulosa cells in vitro and in vivo. *J Steroid Biochem* 11:775.
143. Longcope, C., S. L. Hui, and C. C. Johnston, Jr. 1987. Free estradiol, free testosterone, and sex hormone-binding globulin in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 64:513.
144. Longcope, C. 1987. Peripheral aromatization: studies on controlling factors. *Steroids* 50:253.
145. van Landeghem, A. A., J. Poortman, M. Nabuurs, and J. H. Thijssen. 1985. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 45:2900.
146. Longcope, C., R. Baker, and C. C. Johnston, Jr. 1986. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 35:235.
147. Lu, Q., J. Nakmura, A. Savinov, W. Yue, J. Weisz, D. J. Dabbs, G. Wolz, and A. Brodie. 1996. Expression of aromatase protein and messenger ribonucleic acid in tumor epithelial cells and evidence of functional significance of locally produced estrogen in human breast cancers. *Endocrinology* 137:3061.
148. Smith, I. E., and M. Dowsett. 2003. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348:2431.

149. Sayer, H. G., and K. Hoffken. 2003. [Hormone therapy, chemotherapy and immunotherapy in breast carcinoma. The best strategy for your patient]. *MMW Fortschr Med* 145:40.
150. Kaufmann, M., H. Schmid, L. Kiesel, and K. Klinga. 1988. [Therapy with gonadotropin releasing hormone agonists (zoladex) in premenopausal females with metastatic breast cancer]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 48:528.
151. Sommer, L., K. Zanger, T. Dyong, C. Dorn, J. Luckhaus, K. Diedrich, and D. Klingmuller. 1994. Seven-day administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in normal cycling women. *Eur J Endocrinol* 131:280.
152. Jonat, W., M. Kaufmann, W. Sauerbrei, R. Blamey, J. Cuzick, M. Namer, I. Fogelman, J. C. de Haes, A. de Matteis, A. Stewart, W. Eiermann, I. Szkolczai, M. Palmer, M. Schumacher, M. Geberth, and B. Lisboa. 2002. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20:4628.
153. Fisher, B., J. Dignam, N. Wolmark, A. DeCillis, B. Emir, D. L. Wickerham, J. Bryant, N. V. Dimitrov, N. Abramson, J. N. Atkins, H. Shibata, L. Deschenes, and R. G. Margoese. 1997. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1673.
154. Thuerlimann, B. 2001. International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2001, St. Gallen, Switzerland. *Breast Cancer* 8:294.
155. Osborne, C. K., R. Schiff, G. Arpino, A. S. Lee, and V. G. Hilsenbeck. 2005. Endocrine responsiveness: understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. *Breast* 14:458.
156. Cuzick, J., L. Ambrosine, N. Davidson, R. Jakesz, M. Kaufmann, M. Regan, and R. Sainsbury. 2007. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369:1711.
157. Gradishar, W. J., and M. Morrow. 2002. Advances in endocrine therapy of metastatic breast cancer. *Br J Surg* 89:1489.

158. Howell, A., J. Cuzick, M. Baum, A. Buzdar, M. Dowsett, J. F. Forbes, G. Hocht-Boes, J. Houghton, G. Y. Locker, and J. S. Tobias. 2005. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60.
159. Goss, P. E., J. N. Ingle, S. Martino, N. J. Robert, H. B. Muss, M. J. Piccart, M. Castiglione, D. Tu, L. E. Shepherd, K. I. Pritchard, R. B. Livingston, N. E. Davidson, L. Norton, E. A. Perez, J. S. Abrams, D. A. Cameron, M. J. Palmer, and J. L. Pater. 2005. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 97:1262.
160. Gligorov, J., K. Pritchard, and P. Goss. 2007. Adjuvant and extended adjuvant use of aromatase inhibitors: reducing the risk of recurrence and distant metastasis. *Breast* 16 Suppl 3:S1.
161. Thurlimann, B., A. Keshaviah, A. S. Coates, H. Mouridsen, L. Mauriac, J. F. Forbes, R. Paridaens, M. Castiglione-Gertsch, R. D. Gelber, M. Rabaglio, I. Smith, A. Wardley, K. N. Price, and A. Goldhirsch. 2005. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353:2747.
162. Jakesz, R., W. Jonat, M. Gnant, M. Mittlboeck, R. Greil, C. Tausch, J. Hilfrich, W. Kwasny, C. Menzel, H. Samonigg, M. Seifert, G. Gademann, M. Kaufmann, and J. Wolfgang. 2005. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366:455.
163. Kaufmann, M., W. Jonat, J. Hilfrich, H. Eidtmann, G. Gademann, I. Zuna, and G. von Minckwitz. 2007. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 25:2664.
164. Pico, C., M. Martin, C. Jara, A. Barnadas, A. Pelegri, A. Balil, C. Camps, A. Frau, A. Rodriguez-Lescure, J. M. Lopez-Vega, J. De La Haba, A. Tres, I. Alvarez, E. Alba, A. Arcusa, A. Oltra, N. Batista, T. Checa, R. Perez-Carrion, and J. Curto. 2004. Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III

- trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Ann Oncol* 15:79.
165. von Minckwitz, G., and M. Kaufmann. 1998. New endocrine approaches in the treatment of breast cancer. *Biomed Pharmacother* 52:122.
166. Eiermann, W., S. Paepke, J. Appfelstaedt, A. Llombart-Cussac, J. Eremin, J. Vinholes, L. Mauriac, M. Ellis, M. Lassus, H. A. Chaudri-Ross, M. Dugan, and M. Borgs. 2001. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 12:1527.
167. Ellis, M. J. 2005. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: more questions than answers. *J Clin Oncol* 23:4842.
168. Holdaway, I. M., and J. V. Bowditch. 1983. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 52:479.
169. Crawford, D. J., S. Cowan, R. Fitch, D. C. Smith, and R. E. Leake. 1987. Stability of oestrogen receptor status in sequential biopsies from patients with breast cancer. *Br J Cancer* 56:137.
170. Nomura, Y. 1983. [Changing receptor status and treatment in breast cancer]. *Gan No Rinsho* 29:644.
171. Nomura, Y., H. Tashiro, and K. Shinozuka. 1985. Changes of steroid hormone receptor content by chemotherapy and/or endocrine therapy in advanced breast cancer. *Cancer* 55:546.
172. Melchor, J. C., F. J. Rodriguez-Escudero, S. Lujan, and B. Corcostegui. 1990. Variation of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer after tamoxifen therapy. *Oncology* 47:467.
173. Kuukasjarvi, T., J. Kononen, H. Helin, K. Holli, and J. Isola. 1996. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 14:2584.
174. Encarnacion, C. A., D. R. Ciocca, W. L. McGuire, G. M. Clark, S. A. Fuqua, and C. K. Osborne. 1993. Measurement of steroid hormone receptors in breast cancer patients on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 26:237.
175. Remmele, W., and H. E. Stegner. 1987. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologie* 8:138.

176. Parl, F. F., and Y. F. Posey. 1988. Discrepancies of the biochemical and immunohistochemical estrogen receptor assays in breast cancer. *Hum Pathol* 19:960.
177. Weiß, D. 2005. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer.
178. Fisher, B., C. Redmond, A. Brown, D. L. Wickerham, N. Wolmark, J. Allegra, G. Escher, M. Lippman, E. Savlov, J. Wittliff, and et al. 1983. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1:227.
179. Fisher, B., D. L. Wickerham, A. Brown, and C. K. Redmond. 1983. Breast cancer estrogen and progesterone receptor values: their distribution, degree of concordance, and relation to number of positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1:349.
180. Karck, U., and F. Kommoss. 2000. Does tamoxifen change oestrogen and progesterone receptor expression in the endometrium and breast? *Eur J Cancer* 36 Suppl 4:S45.
181. Thoresen, S., M. Tangen, K. F. Stoa, and F. Hartveit. 1981. Oestrogen receptor values and histological grade in human breast cancer. *Histopathology* 5:257.
182. Wiebe, V. J., C. K. Osborne, S. A. Fuqua, and M. W. DeGregorio. 1993. Tamoxifen resistance in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 14:173.

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. P. Dall danke ich für die Überlassung des Themas.

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn Dr. S. Djahansouzi für sein großes Engagement und seine Hilfsbereitschaft, sowie Frau Priv.-Doz. Dr. B. Hanstein und Herrn Priv.-Doz. Dr. D. Rein für ihre kompetente Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. W. H. Rath und Herrn Dr. U. Heindricks danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit im Rahmen der Kooperation mit der Universitätsfrauenklinik Aachen.

Allen Mitarbeitern der Frauenklinik und des Institutes für Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf, so wie Frau Dr. Yong aus dem Institut für Statistik in der Medizin danke ich für Ihre freundliche Unterstützung.

Kerstin Veltrup danke ich für ihre große Hilfsbereitschaft und langjährige Freundschaft.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Ursula Rostock und Klaus-Dieter Rostock, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und ohne deren großzügige Unterstützung das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

11. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt habe. Die Dissertation wurde in dieser vorliegenden oder ähnlichen Form noch an keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 20.11.2008

Vera Rostock

12. Lebenslauf

Name: Vera Rostock

Geboren: 13. Februar 1978 in Mönchengladbach

Familienstand: ledig

1984-1988: Katholische Grundschule Kaarst

1988-1997: Albert-Einstein-Gymnasium Kaarst

1997: Abitur

1998-2000: Krankenpflegeausbildung, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

April 2000: Beginn des Studiums der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Aug. / Sept. 2002: Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

Aug. 2003: 1. Staatsexamen

Aug. / Sept. 2005: 2. Staatsexamen

Okt. 2005-Sept. 2006: Praktisches Jahr, Lukaskrankenhaus Neuss / Regionalkrankenhaus Bozen (Italien)

Nov. 2006: 3. Staatsexamen

Dez. 2006: Approbation als Ärztin

Seit Jan. 2007: Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf