

Aus der Frauenklinik,
Universitätskliniken, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Schmidt
Fachbereich 4 (Klinische Medizin)

Auswirkungen von Tamoxifen auf das Uterusendometrium
von Mammakarzinom-Patientinnen
unter Einbeziehung des Maturitätsindex der Vaginalschleimhaut

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS
DER MEDIZIN
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2005

vorgelegt von
Vera Endres
geb. am 29.04.1967 in Saarlouis

Tag der Promotion: 02.02.2006

Dekan: Prof. Dr. Mathias Montenarh

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Friedrich
Prof. Dr. Pedro Mestres

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassungen	1
1.1. Zusammenfassung.....	1
1.2. Summary	3
2. Einleitung	5
2.1. Mammakarzinom	5
2.1.1. Allgemeines.....	5
2.1.2. Ätiologie.....	6
2.1.3. Lokalisation.....	7
2.1.4. Symptome.....	8
2.1.5. Diagnose.....	8
2.1.6. Prognose und Prognosefaktoren.....	9
2.1.7. Therapie.....	11
2.1.7.1. Operative Therapie.....	12
2.1.7.2. Strahlentherapie.....	12
2.1.7.3. Chemotherapie	13
2.1.7.4. Immuntherapie	13
2.1.7.5. Hormontherapie.....	14
2.2. Tamoxifen	16
2.2.1. Geschichtlicher Hintergrund und Entwicklung.....	16
2.2.2. Biochemie und Pharmakologie	17
2.2.3. Wirkungsmechanismus	19
2.2.4. Ergebnisse der Tamoxifen-Therapie	21
2.2.5. Erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen des Tamoxifen	22
2.3. Ziel der Arbeit.....	27

3. Material und Methodik	28
3.1. Patientengut.....	28
3.2. Vaginalzytologie	33
3.3. Maturitätsindex	34
3.4. Sonographie	34
3.5. Hysteroskopie und Abrasio.....	36
3.6. Hysterektomie	36
3.7. Statistisches Auswertungsverfahren	36
3.8. Literaturstudium.....	37
4. Ergebnisse	38
4.1. Allgemeines	38
4.2. Dauer und Dosis der Tamoxifentherapie	39
4.3. Maturitätsindex	40
4.4. Sonographische Endometriumbefunde	43
4.5. Operationen und histologische Ergebnisse	44
4.6. Fallschilderungen und Ultraschallbilder	49
5. Diskussion	63
5.1. Allgemeines	63
5.2. Tamoxifen und Veränderungen der Vaginalzytologie.....	63
5.3. Tamoxifen und Veränderungen am Endometrium.....	64
5.3.1. Polypen und Hyperplasien	64
5.3.2. Karzinome	66
5.4. Vaginalsonographische Befunde und histopathologische Ergebnisse	69
5.5. Screening-Methoden	72
5.6. Schlussfolgerung	76
6. Literaturverzeichnis	79
7. Danksagung	101
8. Lebenslauf	102

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
a.p.	anterior-posterior
AT-Gen	Ataxia teleangiectatica-Gen
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
BRCA-Gen	B reast c ancer-Gen
ca.	zirka
CHT	Chemotherapie
CK	Zervikalkanal
d.h.	das heißt
DNA	D esoxyribonukleinacid
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
EH	Endometriumhöhe
EnCa101-Zellen	Endometriumkarzinom-Zelllinie
ER	Östrogenrezeptor
evtl.	eventuell
fmol	femtomol
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormone
Gy	Gray
HER 2 neu-Onkoprotein	transmembranärer Wachstumsfaktorrezeptor
HSK	Hysteroskopie
IGF I	Insulin like growth factor I
IGF-BP	Insulin like growth factor bindendes Protein
IMZ	Intermediärzellen
IRS	Immunrezeptor Score
Ishikawa-Zellen	Endometriumadenokarzinomzellen aus der Ishikawa Zelllinie
Ki-67	zellkinetischer Prognosefaktor
LH	luteinisierendes Hormon
LK	Lymphknoten
MCF-7	Mammakarzinomzelllinie
MI	Maturitätsindex
MIB1	zellkinetischer Prognosefaktor

Pap	Papanicolaou-Abstrich
PBZ	Parabasalzellen
PCNA	zellkinetischer Prognosefaktor
PR	Progesteronrezeptor
SD	Standardabweichung
SFZ	Superficialzellen
Tab.	Tabelle
Tam	Tamoxifen
TGF	transforming growth factor
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
VLDL	very low density lipoproteins
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassungen

1.1. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist es, die Auswirkungen von Tamoxifen auf das Endometrium und das Vaginalepithel mittels Vaginalsonographie und zytologischer Abstriche zu evaluieren.

Hierzu wurden insgesamt 160 postmenopausale Patientinnen in drei Gruppen untersucht.

Der ersten Gruppe (Tamoxifengruppe) gehörten 80, mit Tamoxifen behandelte, Mammakarzinom-Patientinnen an, bei denen sowohl vaginalsonographische Messungen der Endometriumhöhe durchgeführt als auch zytologische Abstriche von der Vaginalwand entnommen wurden und daraus der Maturitätswert errechnet wurde.

In der Kontrollgruppe 1 befanden sich 40 Frauen, die nicht an einem Mammakarzinom erkrankt waren und demzufolge auch kein Tamoxifen einnahmen. Bei diesen wurden zytologische Abstriche von der Vaginalwand entnommen und der Maturitätsindex bestimmt.

Die Kontrollgruppe 2 bestand ebenfalls aus 40, nicht an einem Mammakarzinom erkrankten, Patientinnen und ebenso kein Tamoxifen einnahmen. Bei ihnen wurden per Vaginalsonographie die Endometriumhöhen ermittelt und diese mit den Werten aus der Tamoxifengruppe verglichen.

Es konnte sicher demonstriert werden, dass die Einnahme von Tamoxifen sowohl zu einem Anstieg des Maturitätsindex der Vaginalschleimhaut als auch zu einer Erhöhung der sonographisch gemessenen Endometriumhöhe führt.

Die Maturitätsindices der Patientinnen der Tamoxifengruppe waren signifikant höher als die der Kontrollgruppe (0,626 bei der Tamoxifengruppe [SD = 0,065] und 0,179 bei der Kontrollgruppe [SD 0,199]; $p < 0,0001$).

Auch beim Vergleich der Endometriumhöhen ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Tamoxifen- und der Kontrollgruppe herleiten (10,01 mm in der Tamoxifengruppe und 3,02 mm in der Kontrollgruppe; $p < 0,0001$).

Ein Zusammenhang zur Einnahmedauer bzw. -dosis oder zur Gesamtdosis ließ sich allerdings nicht feststellen.

Die histopathologischen Untersuchungen des Endometriums erbrachten u.a. ein Endometriumkarzinom, 15 Korpuschleimhaut- und zwei Zervixschleimhautpolypen, drei Mal ein polypös-zystisches Endometrium, zwei glandulär-zystische Hyperplasien, vier Mal ein zystisch

atrophes Endometrium, sechs Mal ein atrophes Endometrium und 12 Mal ließ sich kein verwertbares Material gewinnen.

Bei der sonographischen und histopathologischen Auswertung der Befunde der Tamoxifenpatientinnen fand man einerseits, im Vergleich zur Kontrollgruppe, deutlich mehr Veränderungen der Uterusschleimhaut, wie z.B. Polypen und Hyperplasien, andererseits ließ sich aber auch sehr oft gar kein Material oder nur atrophes Endometrium zur Histologie gewinnen, was auf die Entstehung sogenannter subendometrialer Stromaödeme zurückgeführt wird - also Veränderungen in der Schicht unterhalb des Endometriums und nicht des Endometriums selbst.

1.2. Summary

This study is intended to evaluate the effects of tamoxifen on the endometrium and the vaginal epithelium by vaginal sonography and cytological smears.

Therefore, a total of 160 postmenopausal patients were examined in three separate groups.

The first group (tamoxifen group) consisted of 80 breast cancer patients treated with tamoxifen. The endometrial thickness was measured by means of vaginal sonography and cytological smears were taken from the vaginal epithelium. On this basis the maturation index was calculated.

Control group 1 comprised 40 women who were not suffering from breast cancer and therefore not receiving tamoxifen. Cytological smears were taken from the vaginal epithelium of these women and the maturation index was determined.

Control group 2 also included 40 women who were not suffering from breast cancer and therefore not receiving tamoxifen. The endometrial thickness in these women was determined by means of vaginal sonography. The values measured were compared with those of the tamoxifen group.

It could be surely demonstrated that the intake of tamoxifen leads to an increase in the maturation index of the vaginal endometrium as well as to an increase in the endometrium thickness determined by sonography.

The maturation indices of the patients in the tamoxifen group were significantly higher than those of the control group (0.626 in the tamoxifen group [SD = 0.065] and 0.179 in the control group [SD 0.199]; $p < 0.0001$).

The comparison of the endometrium thickness also showed a significant difference between the tamoxifen and the control group (10.01 mm in the tamoxifen group and 3.02 mm in the control group; $p < 0.0001$).

However, no evidence of a correlation with the intake duration and dose or the overall dosage was found.

Histopathological examinations of the endometrium detected i.a. one endometrial cancer, 15 endometrial and 2 cervical polyps, three cases of polypous-cystic endometrium, two cases of glandulo-cystic hyperplasia, four cases of cystic-atrophic endometrium and six cases of atrophic endometrium. In 12 cases no suitable diagnostic material could be found.

The sonographic and histopathological evaluation of the findings of the tamoxifen patients on the one hand revealed a significantly higher number of changes (compared to the control group) in the uterus endometrium (e.g. polyps and hyperplasia). On the other hand, in many cases no suitable diagnostic material or only atrophic endometrium could be derived for histological examination. This is ascribed to the development of so-called subendometrial stroma edema, i.e. to changes in the layer below the endometrium and not within the endometrium itself.

2. Einleitung

2.1. Mammakarzinom

2.1.1. Allgemeines

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern der am häufigsten vorkommende maligne Tumor bei Frauen (KREBSREGISTER DEUTSCHLAND, 2002); und nach neuesten Veröffentlichungen (TUMORZENTRUM MÜNCHEN, 2003) ist es sogar, mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von etwa einer Million Fällen, der weltweit häufigste maligne Tumor der weiblichen Bevölkerung.

So erkranken allein in der Bundesrepublik Deutschland jährlich über 46.000 Frauen - bei stetig steigender Inzidenz - an einem malignen Brusttumor, d.h. etwa jede 10. Frau in Deutschland ist von dieser Erkrankung betroffen.

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu (RÖMER und STRAUBE, 1999), wobei das mittlere Mammakarzinomerkrankungsalter zurzeit bei etwa 63 Jahren liegt.

Heute sind bereits 41,3% (19.000) der an Brustkrebs erkrankten Frauen zum Zeitpunkt der Erkrankung noch keine 60 Jahre alt (KREBSREGISTER DEUTSCHLAND, 2002).

Vor dem 25. Lebensjahr kommt es relativ selten zur Entstehung eines malignen Mammakarzinoms; jedoch wurde auch hier in den letzten Jahren eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit festgestellt.

Bei Erstdiagnose haben etwa 10% der Patientinnen bereits ein lokal fortgeschrittenes Stadium und bei zirka 8% der Frauen ist der Tumor schon metastasiert.

So sterben in der Bundesrepublik Deutschland jedes Jahr mehr als 15.000 Frauen an den Folgen eines metastasierenden Mammakarzinoms - das sind etwa 40 Verstorbene auf 100.000 weibliche Einwohner.

Laut SCHMIDT-MATTHIESEN und BASTERT (1993) ist das Mammakarzinom in der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren - nach POSSINGER und WILMANN (1995) sogar zwischen 35 und 45 Jahren (!) - Haupttodesursache der weiblichen Bevölkerung.

2.1.2. Ätiologie

Die genauen Ursachen der Entstehung eines Mammakarzinomes sind auch heute noch weitgehend unbekannt, man geht allerdings von einem multifaktoriellen Geschehen aus.

Neben einer genetischen Prädisposition mit familiärer Häufung (Funktionsverlust der Tumorsuppressorgene BRCA1, BRCA2, p53 [Li-Fraumeni Syndrom] und dem AT-Gen) spielen auch hormonelle und sozio-ökologische Faktoren sowie chemische und virale Karzinogene eine wichtige Rolle (TUMORZENTRUM MÜNCHEN, 1998 u. 2003 und GERBER, 2001).

Tabelle 1 gibt einen Überblick bzgl. der Risikofaktoren zur Entstehung eines Mammakarzinoms (GERBER, 2001 und DUDENHAUSEN et al., 2003).

Tabelle 1

Gruppe der Risikofaktoren	nähere Spezifizierung der einzelnen Risikofaktoren
Familienanamnese	eine Verwandte 1. Grades mit einseitigem Karzinom (Risiko ~ 4 x höher) eine Verwandte 1. Grades mit beidseitigem Karzinom (Risiko ~ 9 x höher) BRCA 1 Mutationsträgerinnen (Risiko ~ 7 x höher) BRCA 2-, p53- und AT-Mutationsträgerinnen
Menstruation	frühe Menarche (< 12. Lebensjahr) späte Menopause (> 52. Lebensjahr) Hormonersatztherapie um und nach der Menopause anovulatorische Zyklen
Parität	Nullipara (Risiko 2-4 x höher) späte Erstgebärende (älter als 35 Jahre)
Sozio-ökologische Faktoren	Sozialstatus (Angehörige höherer sozialer Schichten häufiger betroffen) ethnische Zugehörigkeit zur weißen Rasse Alter (höheres Risiko ab 30. Lebensjahr) Wohnort (Mammakarzinom in Nordamerika, Nord- und Mitteleuropa 5 x häufiger als in Asien und Südamerika)
Ernährung	fettreiche Ernährung und Adipositas (Risiko ~ 2 x höher) Vitamin-A- und Vitamin -E- Mangel, Selenmangel
Tumoreigenanamnese	bei Ovarialkarzinom (Risiko 3-4 x höher) bei Endometriumkarzinom (Risiko 1-2 x höher) bei kolorektalem Karzinom (Risiko ~ 2 x höher)

benigne Brusterkrankungen	Mastopathie mit atypischer duktaler oder lobulärer Hyperplasie (Risiko ~ 3-4 x höher)
ionisierende Strahlen	häufige Röntgenuntersuchungen Orte mit hoher terrestrischer Strahlung Atomunfälle

2.1.3. Lokalisation

Am häufigsten entsteht ein Mammakarzinom im oberen, äußeren Quadranten der Brust (~50%). An zweithäufigster Stelle (~20%) liegt der Bereich um die Brustwarze. Es folgen der obere, innere und der untere, äußere Quadrant (mit etwa 15% und 10%).

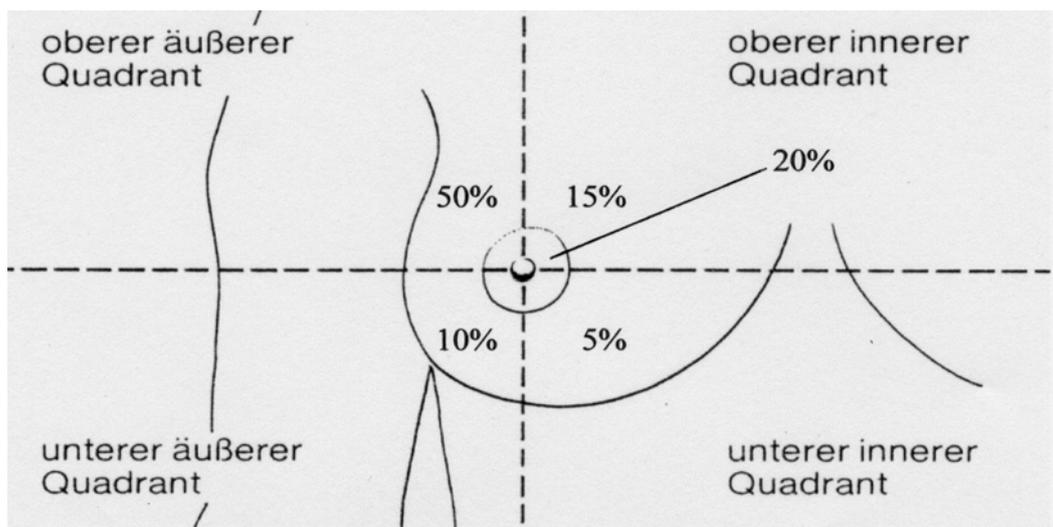
Im inneren, unteren Quadranten bildet sich, mit zirka 5%, am seltensten ein maligner Mammatumor. (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1992)

Nicht zu unterschätzen ist dabei das Vorkommen von Multifokalität und Multizentrität, d.h. es können sich mehrere Herde in einer Brust gebildet haben.

Geschieht dies innerhalb eines Quadranten, spricht man von Multifokalität, sind die Herde in mehreren Quadranten lokalisiert spricht man von Multizentrität.

(SCHMIDT-MATTHIESEN, BASTERT, 1993)

Abbildung 1: Lokalisation von Mammakarzinomen nach Quadranten (in Prozent)



2.1.4. Symptome

Das Leitsymptom des Mammakarzinomes ist der - meist schmerzlose - palpable Knoten in der Brust, der von etwa 60-70% der Patientinnen primär selbst getastet wird.

Weitere Symptome sind: unspezifische Verhärtungen in der Brust oder an der Haut, Fixierung eines Knotens unter der Haut (Plateau-Phänomen), Peau d`orange, Hautulzera, disseminierte Fleckigkeit der Haut, unspezifische Schmerzen oder ein Spannungsgefühl in der Brust, Mammillenveränderungen (Einziehungen oder ekzematöse Veränderungen), pathologische Sekretion aus der Mamille, Formdeformierungen und Knoten in der Axilla (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1992)

2.1.5. Diagnose

Je früher ein Mammakarzinom diagnostiziert werden kann, desto besser sind die Heilungschancen, bzw. desto länger wird das rezidivfreie Intervall.

Zu den einfachsten Untersuchungsmethoden - und damit auch für jede Patientin durchführbar - zählen die Inspektion, bei der u.a. die Brüste hinsichtlich ihrer Symmetrie, der Größe, Form und Farbe beurteilt werden, und die Palpation der Mammae (ein Knoten lässt sich etwa ab einem Durchmesser von 1-1,5 cm tasten).

Mittels Mammographie lassen sich auch klinisch noch okkulte Karzinomherde erkennen (z.B. durch Mikrokalzifizierungen), so dass diese Untersuchung ab dem 40. Lebensjahr routinemäßig alle zwei Jahre durchgeführt werden sollte.

Sonographische Kontrollen der Brustdrüse sind für die Patientinnen weniger belastend und dienen vor allem der Unterscheidung von soliden und zystischen Knoten. Außerdem können sie in kürzeren zeitlichen Abständen erfolgen und so auch zur Verlaufskontrolle eines Mammabefundes eingesetzt werden.

Mitunter werden heute auch dopplersonographische Untersuchungen suspekter Herde durchgeführt, da Neoplasien oft von einer starken Vaskularisation begleitet sind.

Des Weiteren existieren, zur histologischen Diagnosesicherung, verschiedene (minimal invasive) Punktionsverfahren, die im Folgenden kurz aufgezählt werden:

- Feinnadelpunktion
- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie
- Vakuum-Stanzbiopsie (Mammotome[®])

Bei Sekretabsonderungen aus der Mamille eignet sich zunächst eine Sekretzytologie zum Ausschluss oder Nachweis von Tumorzellen im Ausstrich.

Eine weitere sehr sichere Nachweismethode ist die Gewinnung von Gewebe mittels chirurgischer Biopsie zur Erlangung eines histologischen Ergebnisses.

Sonstige diagnostische Methoden, wie z.B. die Magnetresonanztomographie (MRT), die Galaktographie oder die Thermographie, werden heute kaum noch eingesetzt.

2.1.6. Prognose und Prognosefaktoren

Um den Krankheitsverlauf für jede Patientin prospektiv besser beurteilen zu können, werden beim Auftreten eines Mammakarzinomes diverse Prognosefaktoren bestimmt.

Dabei unterscheidet man heute zwischen „klassischen“ und „neuen“ Faktoren.

Zu den klassischen prognostischen Faktoren zählen neben der Größe und der Lage des Tumors auch der histologische Typ, der Malignitätsgrad, der Menopausenstatus, der Rezeptorstatus, die Anzahl der befallenen Lymphknoten in der Axilla sowie der Grad der Fernmetastasierung.

Die neuen Faktoren - von denen das HER-2/neu-Onkogen wohl am bekanntesten ist - schließen auch biochemische, genetische und zellkinetische Aspekte mit ein. Sie sind aber teilweise noch Gegenstand der Forschung und werden daher oftmals nur im Rahmen von Studien bestimmt.

Die größte Relevanz obliegt daher nach wie vor den klassischen Prognosefaktoren, deren wichtigster die Anzahl der positiven Lymphknoten in der Axilla darstellt!

So beträgt die Fünfjahres-Überlebensrate (unabhängig von allen anderen Faktoren) bei negativem axillären LK-Status 94,8%, bei positivem axillären Lymphknotenbefall sinkt sie jedoch auf 48,1% ab.

Bezüglich der Zehnjahres-Überlebensrate sind die Zahlen noch wesentlich eindrucksvoller: hier stehen 86,4% bei negativem LK-Befall nur noch einer Überlebensrate von 27,3% bei positivem Lymphknotenbefall gegenüber (TUMORZENTRUM MÜNCHEN, 2003)!

Aber auch dem Rezeptorstatus kommt eine große Bedeutung zu, da nach MAASS (1989) rezeptorpositive Patientinnen ein verlängertes erkrankungsfreies Intervall zwischen der Primärbehandlung und dem Auftreten von Metastasen haben.

In Tabelle 2 erfolgt eine übersichtliche Aufgliederung zwischen klassischen und neuen Prognosefaktoren (FEIGE et al. 2001 und TUMORZENTRUM MÜNCHEN, 2001).

Tabelle 2

Klassische Prognosefaktoren	Neue Prognosefaktoren
TNM-Status: Tumorgröße axillärer Lymphknotenbefall Fernmetastasierung	disseminierte, epitheliale Tumorzellen im Knochenmark
Morphologie: Grading Histologie Lymphangiosis carcinomatosa	Nachweis des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor. (EGF-R, c-erb B1)
Steroidhormonrezeptoren: Östrogenrezeptor Progesteronrezeptor	c-erb B2 (HER-2/neu)-Onkogen
Menopausenalter: prämenopausal postmenopausal	Zellkinetische Parameter: Thymidin-Labeling-Index S-Phase-Fraktion DNS-Ploidie PCNA Ki-67/MIB1
	tumorassoziierte Proteolysefaktoren

Die durchschnittliche relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt heute bei etwa 73 % und die 10-Jahres-Überlebensrate bei ~ 60 % (KREBSREGISTER DEUTSCHLAND, 2002).

Die mediane Überlebenszeit bei Auftreten eines Lokalrezidives beträgt 66 Monate, bei Auftreten eines loko-regionären Rezidives 40 Monate, bei Knochenmetastasen 26 Monate und bei Leber- und Organmetastasen nur noch 6-11 Monate (PFLEIDERER, BRECKWOLDT und MARTIUS, 2001); wobei 50 % der Rezidive schon in den ersten zwei Jahren nach der Operation in Erscheinung treten.

Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, versterben zirka 6 Jahre früher als der Durchschnitt der weiblichen Bevölkerung. (KREBSREGISTER DEUTSCHLAND, 2002)

2.1.7. Therapie

Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden Methoden und Medikamenten ist es praktisch möglich jede Patientin individuell zu therapieren.

Diese individuelle Therapie ist u.a. abhängig von den, im Kapitel 2.1.6. unter Prognosefaktoren beschriebenen Parametern (z.B. TNM-Status, Histologie, Grading, Rezeptorstatus, Menopausenalter und Onkogenen) aber auch das Alter und der Allgemeinzustand der Patientinnen spielen eine sehr wichtige Rolle.

Seit neuestem ist es außerdem sogar möglich, die Chemosensitivität eines bestimmten Tumorgewebes festzustellen und somit - falls notwendig - eine genau auf das Tumorgewebe, abgestimmte Chemotherapie durchzuführen (CELL CONTROL INFORMATIONSBROSCHÜRE, 2001 und THURO, 2001).

Die heute zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten lassen sich wie folgt einteilen und sind je nach Befund und Situation auch miteinander kombinierbar:

- operative Therapie
- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- Immuntherapie
- Hormontherapie

Im Folgenden werden die einzelnen Behandlungsmethoden kurz angeschnitten und erläutert (FEIGE et al. 2001):

2.1.7.1. Operative Therapie

Sie dient der lokalen Entfernung des Tumorgewebes, verhindert somit eine weitere Ausbreitung und soll lokalen Rezidiven vorbeugen.

Man unterscheidet zwischen brusterhaltenden (Segmentresektion, Quadrantektomie, Tumorektomie) und ablativen Verfahren (subkutane Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie, radikale Mastektomie und einfache Mastektomie), wobei man heute - nach Möglichkeit - den brusterhaltenden Verfahren den Vorzug gibt.

Praktisch gänzlich abgekommen (und nur noch bei ausgeprägtem Befall des M. pectoralis angewandt) ist man von der radikalen Mastektomie nach Rotter-Halsted, da diese - im Normalfall - keinerlei Vorteile zur modifizierten Mastektomie bietet, mit einer höheren Morbidität verbunden ist und die Patientinnen außerdem deutlich verstümmelt.

Standardtherapie, bei fehlender Möglichkeit einer brusterhaltenden Operation, ist heute die modifiziert radikale Mastektomie.

Obligat zu den operativen Verfahren gehört auch die axilläre Lymphonodektomie (Level I und II), deren Ergebnis den wichtigsten Prognosefaktor beim Mammakarzinom darstellt und somit für den weiteren Verlauf der Therapie von immenser Bedeutung ist.

Lediglich in Einzelfällen (hohes Alter, Multimorbidität) verzichtet man zugunsten einer kürzeren OP-Zeit auf die Lymphknotenentnahme.

2.1.7.2. Strahlentherapie

Die Radiatio der Brust wird praktisch nur in Verbindung mit bzw. nach der operativen Therapie - vor allem bei brusterhaltendem Regime - eingesetzt.

Sie reduziert signifikant das Auftreten von lokalen und lokoregionären Rezidiven und wird unabhängig von weiteren adjuvanten systemischen Therapien durchgeführt.

Die Gesamtdosis beträgt 50-60 Gray und wird in täglichen Einzeldosen von 2 Gy appliziert, so dass sie etwa sechs Wochen in Anspruch nimmt.

2.1.7.3. Chemotherapie

Da das Mammakarzinom keine lokale, sondern eine systemische Erkrankung darstellt, die zum Diagnosezeitpunkt oftmals klinisch noch nicht diagnostizierbare Mikrometastasen in die Blut- und Lymphbahnen abgegeben hat, ist nach der operativen Lokalsanierung meist auch eine systemische, unterstützende (adjuvante) Nachbehandlung notwendig.

Diese erfolgt unter anderem durch die Gabe zytotoxischer Substanzen, die im Körper eventuell vorhandene Mikrometastasen zerstören sollen.

Man unterscheidet zwischen einer präoperativen, neoadjuvanten Chemotherapie, z.B. zur Tumorverkleinerung bei sehr großen Tumoren, einer postoperativen, adjuvanten Chemotherapie bei einem Befall von axillären Lymphknoten und einer palliativen Chemotherapie bei Auftreten von Fernmetastasen.

Nach einer Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG) von 1998 lassen sich, laut FEIGE et al. (2001), folgende wichtige Punkte herausstellen:

- Mittels adjuvanter Chemotherapie erfolgt pro Jahr eine Verringerung der Rezidivrate um 24% und eine Reduktion der Mortalität um 15%.
- Die Polychemotherapie - die der Monochemotherapie vorzuziehen ist - führt in den ersten fünf Jahren zu deutlich längeren rezidivfreien Intervallen.
- Mit der Chemotherapie sollte nicht später als 4 Wochen nach der Primäroperation begonnen werden.
- Jüngere Frauen profitieren von der Chemotherapie mehr als ältere Patientinnen.
- Der Hormonrezeptorstatus spielt bei der Durchführung der Chemotherapie keine Rolle.
- Den größten Nutzen haben nodal positive Patientinnen mit geringem Lymphknotenbefall und einem Lebensalter unter 50 Jahren.

2.1.7.4. Immuntherapie

Das bedeutendste Präparat das in der Immuntherapie zum heutigen Zeitpunkt eingesetzt wird, ist der humanisierte, monoklonale anti-HER2/neu-Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]), der spezifisch an die extrazelluläre Domäne des HER2/neu-Proteins bindet.

Damit besetzt und blockiert er die Bindungsstellen EGF-ähnlicher Wachstumsfaktoren. Diskutiert wird aber auch über eine zusätzliche zytotoxische Aktivität des Präparates.

2.1.7.5. Hormontherapie

Die Hormontherapie beim Mammakarzinom hat bereits eine sehr lange Tradition, denn schon 1896 veröffentlichte Sir George Beatson einen Fallbericht über eine 34-jährige Patientin mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, bei der er mittels beidseitiger chirurgischer Ovariectomie eine partielle Remission von vier Jahren erreichte.

Prinzipiell differenziert man zwischen ablativen und additiven Maßnahmen.

Zu den ablativen Maßnahmen gehören unter anderem die chirurgische Ovariectomie, die Röntgenkastration, die chirurgische Adrenalektomie, die chirurgische und die radiologische (radioaktive Spickung) Hypophysektomie.

Im Allgemeinen werden diese Maßnahmen allerdings nicht mehr durchgeführt. Die, dank der Entdeckung der Hormonrezeptoren in den 60er Jahren durch Jensen et al., heute eher üblichen additiven Maßnahmen beinhalten u.a. die Applikation von Antiöstrogenen, Aromatasehemmern, GnRH-Analoga, Gestagenen und Antiprogestinen (POSSINGER et al., 1991).

Die adjuvante Hormontherapie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt bei der Behandlung des Mammakarzinomes nicht mehr wegzudenken und wird in den Richtlinien sowohl der siebten als auch der achten Konsensus-Konferenz von St. Gallen (KAUFMANN et al., 2001 und 2003) allen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Karzinom, unabhängig von Tumorgröße, Menopausenstatus, Lymphknoten-Status und Alter, empfohlen.

Eines der wichtigsten dieser Hormonpräparate (und Medikament der 1. Wahl vor allem bei postmenopausalen Patientinnen) ist das Antiöstrogen Tamoxifen, auf das im Kapitel 2.2. noch explizit eingegangen wird.

Zur Erzielung von bestmöglichen Therapieergebnissen findet alle drei Jahre in St. Gallen ein Treffen der führenden Mammakarzinom-Spezialisten statt, die anhand von Therapieerfolgen bzw. -misserfolgen (unter anderem mittels Metaanalysen) neue Konsensus-Empfehlungen veröffentlichen, die dann als Goldstandard zur aktuellen adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinomes gelten.

Die wichtigsten Erkenntnisse und Ergebnisse der siebten und der achten St. Galler Konsensuskonferenz (2001 und 2003) sollen hier kurz dargestellt werden (KAUFMANN et al., 2001 und 2004):

- ◆ Patientinnen mit minimalem oder niedrigem Risiko (nodalnegativ, pT₁, rezeptorpositiv, älter als 35 Jahre) erhalten - unabhängig vom Menopausenstatus - Tamoxifen oder keine Therapie.
- ◆ Nodalnegative, postmenopausale und hormonrezeptorpositive Frauen sollten entweder mit Tamoxifen oder mittels Chemotherapie plus Tamoxifen therapiert werden.
Bei nodalpositiven, postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Patientinnen ist eine Kombination von Chemotherapie und Tamoxifen einer alleinigen Tamoxifenbehandlung vorzuziehen.
- ◆ Nodalnegative, prämenopausale, hormonrezeptorpositive Frauen (mittleres oder hohes Risiko) sollten wie folgt behandelt werden:
Ovarektomie bzw. GnRH-Analoga plus Tamoxifen plus evtl. einer Chemotherapie
oder
Chemotherapie plus Tamoxifen plus evtl. einer Ovarektomie bzw. einer GnRH-Analoga-Applikation
oder
nur Tamoxifen
oder
nur eine Ovarektomie bzw. nur GnRH-Analoga erhalten.
- ◆ Nodalpositive, prämenopausale, hormonrezeptorpositive Frauen (mittleres oder hohes Risiko) erhalten folgendes Schema:
Chemotherapie plus Tamoxifen plus evtl. einer Ovarektomie bzw. einer GnRH-Analoga-Applikation
oder
eine Ovarektomie bzw. GnRH-Analoga Gabe plus Tamoxifen plus evtl. einer Chemotherapie.
- ◆ Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit kann Tamoxifen durch den Aromatasehemmstoff Anastrozol (Dosis: 1mg/d) ersetzt werden.
- ◆ Frauen mit hormonunempfindlichen Tumoren, egal ob nodalnegativ (mittleres und hohes Risiko) oder nodalpositiv, sollten eine Chemotherapie erhalten.

Tabelle 3 gibt nochmals einen kurzen Überblick über die o.g. Therapierichtlinien bei rezeptorpositiven Frauen.

Tabelle 3

Prämenopause		Postmenopause	
Nodalnegativ (mittleres und hohes Risiko)	Nodalpositiv	Nodalnegativ (mittleres und hohes Risiko)	Nodalpositiv
Ov + Tam + [CHT] oder CHT + Tam + [Ov] oder Tam oder Ov	CHT + Tam + [Ov] oder Ov + Tam + [CHT]	Tam* oder CHT + Tam*	CHT + Tam* oder Tam*
Ov = Ovariectomie od. GnRH-Analoga [] = evtl. CHT = Chemotherapie * = Anastrozol bei Tamoxifenkontraindikation			

2.2. Tamoxifen

2.2.1. Geschichtlicher Hintergrund und Entwicklung

Das nicht-steroidale Antiöstrogen Tamoxifen wurde erstmals 1962 von Dr. Dora Richardson, einer Mitarbeiterin der englischen Pharmafirma ICI (Imperial Chemical Industries), synthetisiert und sollte im Bereich der Fertilitätshemmung bzw. Kontrazeption eingesetzt werden.

Im Labor zeigte es sich auch als wirksames postkoitales Kontrazeptivum bei der Ratte, beim Menschen hatte es jedoch eher ovulationsstimulierende Eigenschaften, so dass ein Einsatz als Kontrazeptivum nicht möglich war (JORDAN, 1995).

Der damalige Leiter des Forschungsprogrammes zur Fertilitätshemmung, Dr. Arthur L. Walpole und sein Kollege, Dr. Michael Harper, machten bei den Versuchen jedoch die Entdeckung, dass die Isomere von Tamoxifen unterschiedliche biologische Aktivitäten aufwiesen: das Cis-Isomer (ICI 47.699) wirkte östrogen, das Trans-Isomer (ICI 46.474) antiöstrogen (JORDAN, 1995).

Des Weiteren entdeckten Harper und Walpole bereits, dass das Trans-Isomer artspezifische Unterschiede aufwies (antiöstrogene Wirkung bei der Ratte und östrogene Wirkung bei der Maus).

Anfang der 70er Jahre wurden von Cole et al., in Manchester, erste klinische Studien an Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom erfolgreich durchgeführt.

Dieser folgten, ab 1973, mehrere Tierstudien in Massachussets, USA, die die tumorhemmende Wirkung von ICI 46.474 bestätigten.

1973 erhielt Tamoxifen in Großbritannien die Zulassung zur Mammakarzinombehandlung und wurde unter dem Handelsnamen Nolvadex[®] vertrieben (JORDAN, 1995).

1976 folgten die Zulassungen für Frankreich und Schweden.

Am 30.12.1977 wurde Tamoxifen auch in den USA (ACOG, 1996), zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, freigegeben.

Die United States Food and Drug Administration erweiterte diese Zulassung 1986 auch zur adjuvanten Therapie postmenopausaler Frauen mit positivem Lymphknotenbefall und 3 Jahre später durfte Tamoxifen auch zur Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit Fernmetastasen eingesetzt werden.

1990 folgte die Zulassung auch zur adjuvanten Therapie nodalnegativer, prä- und postmenopausaler Frauen (INGLE, 1994).

Die Erstzulassung für die Bundesrepublik Deutschland wurde am 24.07.1984 vom Bundesgesundheitsministerium erteilt.

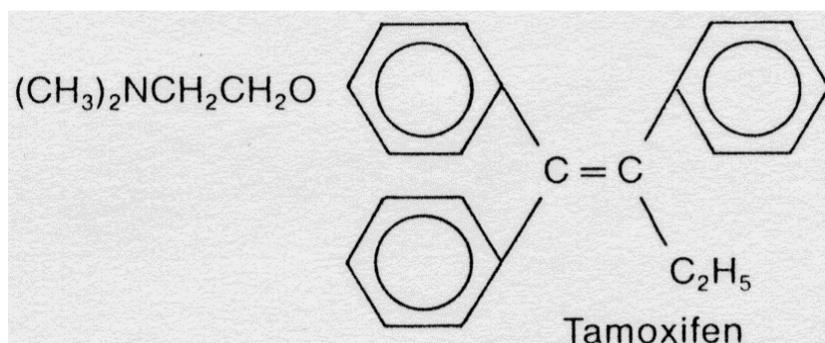
Zum heutigen Zeitpunkt ist Tamoxifen das Mittel der Wahl in der adjuvanten Hormontherapie des Mammakarzinomes.

2.2.2. Biochemie und Pharmakologie

Tamoxifen ist ein, synthetisch hergestellter, nichtsteroidaler Östrogenantagonist aus der Triphenyläthylengruppe, der auch eine partielle östrogene Wirkung besitzt.

Sein chemischer Name lautet (Z)-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethylamin und es hat folgende Summenformel: C₂₆H₂₉NO.

Abbildung 2: Strukturformel von Tamoxifen



Im Handel wird es, in der Trans-Isomerform, als Tamoxifendihydrogencitrat vertrieben.

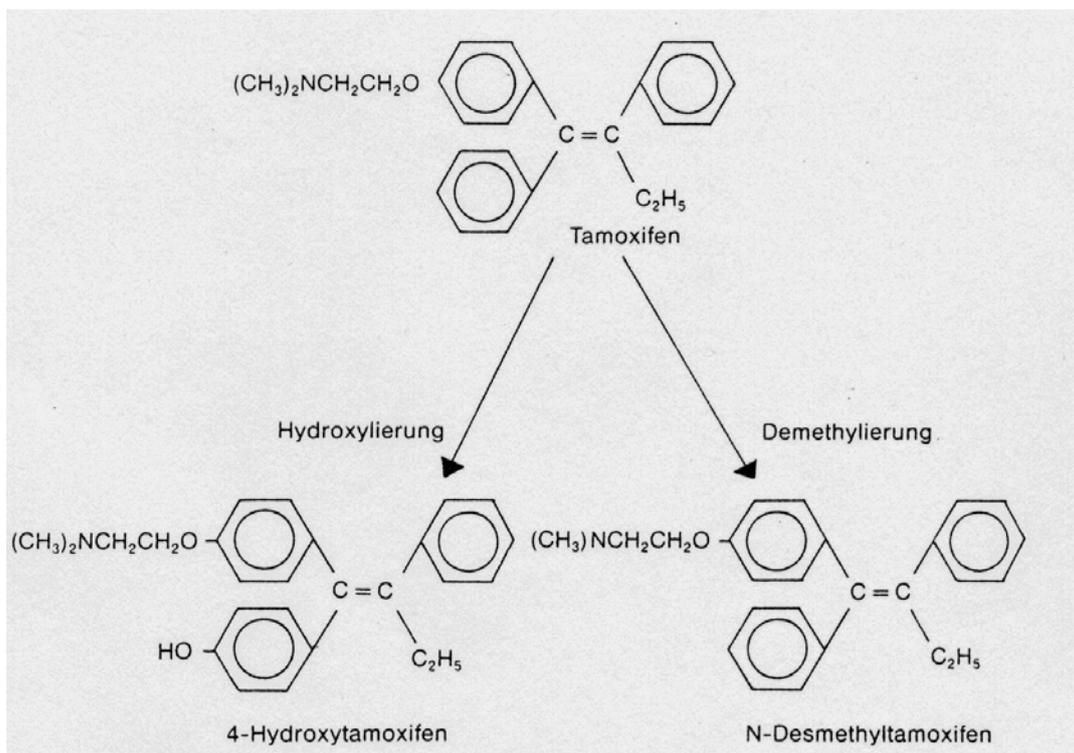
Die Serum-Spitzenkonzentration wird nach 4-7 Stunden erreicht, die Eiweißbindung beträgt etwa 99%.

Tamoxifen kumuliert bei chronischer Gabe, aufgrund eines enterohepatischen Kreislaufs, im Serum, so dass erst nach frühestens 4 Wochen ein steady-state erreicht wird (bei einer Dosis von 20-40 mg/d).

Die Metabolisierung erfolgt intrahepatisch durch Hydroxylierung, Demethylierung und Konjugation; die Ausscheidung findet vor allem biliär, über die Fäces statt, die renale Elimination ist minimal.

Die wichtigsten Metaboliten im Serum sind N-Desmethyltamoxifen und 4-Hydroxytamoxifen, die - wie Tamoxifen - eine potente antiöstrogene Aktivität besitzen.

Abbildung 3: Tamoxifen und seine beiden wichtigsten Metaboliten



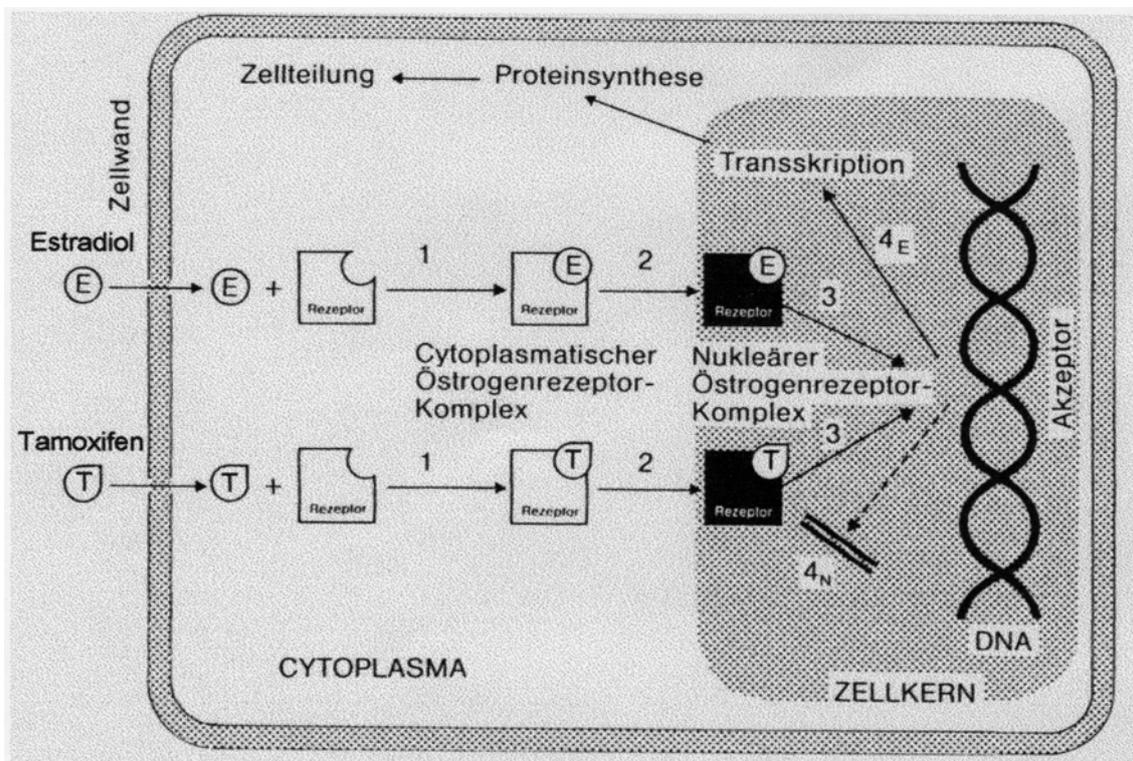
Die Halbwertszeit von Tamoxifen beträgt zirka 7 Tage, die des N-Desmethyltamoxifen etwa 14 Tage. Als Standarddosis zur Dauertherapie empfiehlt sich die Einnahme von 20 mg pro Tag, da festgestellt wurde, dass höhere Dosierungen keine signifikanten Ergebnisverbesserungen ergaben.

2.2.3. Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus beruht auf folgenden Einzeleffekten (MAASS, 1989; POSSINGER, 1991; LOVE R.R., 1989; LOVE und KOROLTCHOUK, 1993; KRAUSE und GERBER, 1994):

- einer kompetitiven Hemmung der Bindung von Östrogenen an zelluläre Hormonrezeptoren (Abb. 4), da Tamoxifen mit der Alkylaminoethoxy-Seitenkette (POSSINGER, 1991) am intrazellulär liegenden Östrogenrezeptor eine Bindung eingeht, und so die Bindung von Östradiol an diesen verhindert. Dieser Tamoxifen-Rezeptorkomplex tritt mit der DNA des Zellkerns in Wechselwirkung und verhindert durch die ausbleibende Transkription den wachstumsstimulierenden Effekt der Östrogene. Die Tumorzellen werden so in der G0/G1-Phase gehalten, weshalb man hier von einer zytostatischen Wirkung sprechen kann;

Abbildung 4: Hemmung des Östrogenrezeptors



- einer Steigerung des wachstumshemmenden Faktors TGF-beta (N.A.T.O., 1988; CARMICHAEL et al, 1998);
- einer Reduktion des wachstumsfördernden Faktors TGF-alpha;

- einer Reduktion der zellulären EGF- und IGF I -Rezeptoren und einer Senkung der IGF-Konzentration im Plasma (TOMAS, 1998);
- einem Anstieg des IGF-bindenden Globulins im Plasma (LAATIKAINEN et al., 1995, POLLAK, 1998);
- einem Anstieg des Sexualhormon bindenden Globulins [SHBG] (LATHI et al., 1994; BERTOLISSI et al., 1998) mit konsekutiver Abnahme des freien Östradiol bei postmenopausalen Frauen;
- einer Stimulation der Progesteronrezeptorbildung (LOVE R., 1989; COHEN et al., 1992; Bonte, 1998);
- einer Verminderung der Adhäsionsfähigkeit der Tumorzellen an subendothelialen Strukturen mit konsekutiver Senkung der Metastasentendenz.

2.2.4. Ergebnisse der Tamoxifen-Therapie

Nach metaanalytischen Erhebungen der EBCTCG, (1998) lassen sich nach FEIGE (2001) folgende Punkte zur Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen zusammenfassen:

- ❖ Tamoxifen wird eingesetzt zur adjuvanten Therapie nach Primärbehandlung eines Mammakarzinomes und zur palliativen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom.
- ❖ Eine mehrjährige Therapie mit Tamoxifen führt zu einer signifikanten Verlängerung sowohl der rezidivfreien Zeit als auch des Gesamtüberlebens.
- ❖ Das relative Risiko, innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Erkrankung an deren Folgen zu versterben, wird um 23% gesenkt.
- ❖ Es besteht eine eindeutige mortalitätsreduzierende Wirkung durch die Therapie mit Tamoxifen, wobei die absolute Mortalitätsreduktion bei nodal negativen Frauen 5,6% und bei nodal positiven Patientinnen 10,9% beträgt (bezogen auf 10 Jahre).
Auch nach Absetzen des Tamoxifen nimmt der mortalitätssenkende Effekt noch weiter zu.
- ❖ Die Wahrscheinlichkeit, an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, wird um 47% (!) reduziert.
- ❖ Die tägliche Dosis beträgt 20 mg pro Tag; eine Dosissteigerung bringt keine Behandlungsvorteile.
- ❖ Die Therapie sollte mindestens 3-5 Jahre betragen, da es eine positive Korrelation zwischen Behandlungsdauer und Therapieerfolg gibt. Andererseits verbessert eine Therapie-dauer über 5 Jahre die Behandlungsergebnisse nicht.
- ❖ Ein hochpositiver Rezeptorstatus verbessert die Wirkung des Tamoxifen, aber auch ER-negative Frauen profitieren von der adjuvanten Tamoxifen-Applikation (JORDAN, 1988; FISHER et al., 1989; RAYTER et al., 1993; JAIYESIMI et al., 1995; FORBES, 1997)
- ❖ Bei rezeptornegativen Frauen und bei prämenopausalen, rezeptorpositiven Patientinnen wirkt eine Polychemotherapie effektiver.
- ❖ Der Tamoxifeneffekt nimmt mit dem Alter zu (FORBES,1997).
- ❖ Tamoxifen erhöht die Wahrscheinlichkeit, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Dabei steigt dieses Risiko mit der Dauer der Behandlung. Nach zweijähriger Therapie wird das Risiko verdoppelt, bei einer fünfjährigen Therapie sogar vervierfacht. Die absolute Risikoerhöhung beläuft sich dabei lediglich auf 0,3%, d.h. die Nutzen der Tamoxifenbehandlung übersteigen bei weitem die Nachteile.

- ❖ Unter Tamoxifentherapie sollten jährliche gynäkologische Untersuchungen durchgeführt werden.
- ❖ Eine histologische Abklärung sollte aufgrund der oft falsch positiven Ultraschallbefunde nicht schon bei einer sonographisch festgestellten Endometriumerhöhung, sondern evtl. erst bei Blutungsstörungen erfolgen.
- ❖ Bei rezeptorpositiven Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom tritt in etwa 50 bis 60% der Fälle eine vollständige oder teilweise Remission vor allem bei Weichteil- und Knochenmetastasen auf (HEXAL FACHINFORMATION TAMOXIFEN, 2003).

2.2.5. Erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen des Tamoxifen

Erwünschte Nebenwirkungen

Zu den positiven Nebeneffekten der Tamoxifentherapie zählen, nach BRYSON und PLOSKER (1993), LOVE und KOROLTCHOUK (1993), SAUER (1992 und 1993), NEVEN et al. (1994), JAIYESIMI et al. (1995), BAUM (1998) und RAGAZ und COLDMAN (1998) vor allem:

- eine Senkung des Serum-Cholesterinspiegels (um bis zu 20%) und der VLDL-Fraktion mit einer konsekutiven Verringerung kardiovaskulärer Erkrankungen, z.B. der deutlichen Senkung der Herzinfarkt-Rate (EBCTCG, 1992; FORBES, 1997) um mindestens 25%.
- eine Stabilisierung des Knochenstoffwechsels mit einer deutlichen Verminderung der Osteoporose-Rate.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Anhand bisheriger Veröffentlichungen und Meldungen unerwünschter Ereignisse lassen sich häufig, selten und sehr selten auftretende Nebenwirkungen differenzieren (SAUER, 1993).

Als häufig auftretend werden Nebenwirkungen bezeichnet, die bei mehr als 5% der Patientinnen aufzufinden sind. Hierzu gehören:

- Hitzewallungen
- Menstruationsunregelmäßigkeiten
- Amenorrhoe (bei prämenopausalen Frauen)

- Fluor vaginalis oder trockene Vagina
- Irritationen am äußeren Genitale (Pruritus vulvae)
- Tachykardie
- Schweißneigung

Seltene Nebenwirkungen (bei 1-5% der Frauen auftretend) sind:

- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Ödemneigung
- Arthralgien der kleinen Gelenke
- Muskelkrämpfe und Myalgien
- Depressionen
- Kopfschmerzen
- Schlaf- und Konzentrationsstörungen
- Platzangst
- Thrombozytopenien
- Thrombophlebitis und Thrombembolie
- zerebrovaskuläre Insulte

Bei den sehr selten vorkommenden Nebenwirkungen (weniger als 1%) wurden u.a. beschrieben:

- Leberversagen, Hepatitis, Fettleber, Leberzellnekrose
- Lebertumore, Leberzellkarzinome
- Agranulozytose, Anämie, Panzytopenie
- Retinopathien, Sehstörungen, Katarakte
- Optikusneuritis
- Wahnvorstellungen
- Enzephalopathie
- Reaktivierung von Endometriose
- Stimulation der Ovarien
- Endometriumhyperplasien, -polypen, -karzinome und -sarkome

Des Weiteren kann es bei Patientinnen im metastasiertem Stadium zur Induktion einer Hyperkalzämie und zum sogenannten „Flare-Phänomen“ kommen. Dabei handelt es sich um tempo-

räre Knochenschmerzen oder Schmerzen mit Rötung und Schwellung im Bereich des erkrankten Gewebes.

Auf die Nebenwirkungen im Bereich der gynäkologischen Organe soll hier intensiver eingegangen werden.

Tamoxifen-Wirkungen auf die Vagina:

Aufgrund seines an der Vagina auftretenden partiellen Östrogen-Effektes kommt es zur Proliferation der Zellepithelien bis hin zur höchsten Differenzierung und somit zur nachfolgenden Steigerung des Maturitäts- und des Karyopyknose-Indexes (FERRAZZI, 1977; SOOST, 1990; LATHI et al., 1994; COHEN, 1998; FRIEDRICH et al., 1998; ABADI et al., 2000).

BOCCARDO et al. (1981) berichten, dass bei 60% der Patientinnen mit Tamoxifentherapie bereits nach 4 Wochen ein deutlicher Anstieg des Karyopyknoseindex festzustellen sei. Auch BERTOLISSI et al. (1998) beschreiben eine Zunahme des Maturitäts- und des Karyopyknoseindex innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Tamoxifeneinnahme.

Nach LATHI et al. (1994) und ABADI et al. (2000) lässt sich dabei aber kein Unterschied zwischen der Tamoxifen-Gesamtdosis, der Behandlungsdauer und dem Grad der Reifung des Vaginalepithels erkennen.

Tamoxifen-Wirkungen auf die Ovarien:

COHEN (1994 und 1998) beschreibt eine Zunahme der Ovariengröße; andere Autoren berichten, vor allem bei prämenopausalen Patientinnen, über die Entstehung von Ovarialzysten (LOVE R.R., 1989; NEVEN et al., 1994)

Tamoxifen-Wirkungen auf den Uterus und das Endometrium:

Das Endometrium unterliegt während der Geschlechtsreife zahlreichen zyklischen Veränderungen des hormonellen Regelkreises durch die Freisetzung und die gegenseitige Regulierung der Hormone GnRH, FSH und LH sowie der Östrogene und Gestagene.

Dadurch entsteht der typische biphasische Verlauf des weiblichen Zyklus, dessen Auswirkungen auf das Endometrium normalerweise sehr gut mittels Vaginalsonographie beurteilt werden können.

Das Endometrium lässt sich in zwei Abschnitte unterteilen, der - dem Myometrium nahen - Pars basalis und der Pars funktionalis.

Die Pars functionalis besteht aus einer drüsenreichen Schleimhaut, die von Stromagewebe durchzogen wird und mit einem Zylinderepithel bedeckt ist.

Aufgrund östrogenen Stimulation erfolgt eine Proliferation des Drüsenepithels und eine Freisetzung von Wachstumsfaktoren an den Stromazellen. Unter Progesteroneinfluß kommt es dann zur Bildung sekretgefüllter Drüsenlumina.

In der Postmenopause führen die niedrigen Östrogen- und Progesteronspiegel zum histologischen Bild eines atrophen Endometriums. Das Stroma ist dicht und die Drüsen scheinen rarefiziert.

Sonographisch läßt sich oft nur noch ein schmaler Endometrium-Saum feststellen, der im Normalfall (bei Außen-Außen-Messung der doppelten Schicht) bis zu 5mm Maximalhöhe erreichen sollte (NASRI et al., 1989 u. 1991; DEGENHARDT et al., 1991; GRANBERG et al., 1991; ANTEBY et al., 1992; LATHI et al., 1993; COHEN et al., 1994; GOLDSTEIN, 1994; KEDAR et al., 1994; CHENG et al., 1997; McGONIGLE et al., 1998; LOVE et al., 1999; NAHARI et al., 1999).

Andere Untersucher setzen diese Grenze bei 4 mm (CIATTO, 1994) oder 6 mm (HULKA und HALL, 1993) bzw. erst bei 8 mm Maximalhöhe (RAGETH et al., 1995; HACKELÖER, 1996; HANN et al., 1997; FRANCHI et al., 1998; FRIEDRICH et al., 1998; VOSSE et al., 1998; COHEN et al., 1999).

STRAUSS et al. (2000) haben in ihrem Patientengut, aufgrund der oft falsch-positiven Ultraschallbefunde bei Tamoxifenpatientinnen, die Cut-off-Grenze sogar erst bei 10 mm Endometriumhöhe angesetzt.

Aufgrund einer erneuten Östrogeneneinwirkung (z.B. durch das partiell östrogen wirkende Tamoxifen), kann es zu einer Re-Stimulation des Endometriums mit der Ausbildung von pathologischen Veränderungen kommen.

Unter Tamoxifentherapie sind anhand von **Fallbeschreibungen** (KILLAKEY et al., 1985; CANO et al., 1989; NUOVO et al., 1989; ATLANTE et al., 1990; MALFETANO et al., 1990; ANTEBY et al., 1992; BOCKLAGE et al., 1992; COHEN et al., 1992; CORLEY et al., 1992; ALTARAS et al., 1993; CLARKE, 1993; SEOUD et al., 1993; KIMYA et al., 1994; KRAUSE und GERBER, 1994; BEER et al., 1995; FOLK et al., 1995; SASCO et al., 1995; McCLUGGAGE, 1996 und 1997; FRIEDRICH et al., 1999; SCHLESINGER et al., 1999) und **Studien** (FISHER et al., 1989 und 1994; FORNANDER et al., 1989 und 1993; NEVEN et al., 1989; GAL et al., 1991; GRANBERG et al., 1991; de MUYLDER et al., 1991; COHEN et al., 1992, 1993, 1994, 1999; HULKA und HALL, 1993; LATHI et al., 1993 und 1994; MAGRIPLES et al., 1993; UZIELY et al., 1993; BARAKAT et al., 1994; BORNSTEIN et al., 1994; CIATTO et al., 1994; ISMAIL, 1994; KEDAR et al., 1994; van LEEUWEN et al., 1994; ACHIRON et al., 1995; COOK et al., 1995; ROBINSON et al., 1995; RUTQVIST et

al., 1995; CECCHINI et al., 1996; CUENCA et al., 1996; McGONIGLE et al., 1996 und 1998; BERLIERE et al., 1997; CHENG et al., 1997; HANN et al., 1997; OBWEGESER et al., 1997; FRANCHI et al., 1998; FRIEDRICH et al., 1998; KATASE et al., 1998; MATHELIN et al., 1998; MIGNOTTE et al., 1998; NEELE et al., 1998; RAGAZ und COLDMAN, 1998; SHEPHERD et al., 1998; TIMMERMANN et al., 1998; VOSSE et al., 1998; BERNSTEIN et al., 1999; LOVE C.B.D. et al., 1999; MOURITS et al., 1999; NAHARI et al., 1999; RAMONDETTA et al., 1999; SEOUD et al., 1999; TRESORO et al., 1999; ALTHUIS et al., 2000; STRAUSS et al., 2000) eine Reihe von Uterus- und Endometriumveränderungen - bis hin zum Endometriumkarzinom - beschrieben worden.

Insgesamt wurden folgende Befunde dokumentiert:

- Uterusgrößen- und Uteruslängenzunahme
- einfache und atypische Endometriumhyperplasie
- endozervikale und endometriale Polypen
- Endometriosen
- Adenomyosis uteri
- Entstehung oder Wachstumszunahme von Leiomyomen
- Endometriumkarzinome
- Uterussarkome

Das bedeutet, dass das - auf Mammakarzinomzellen - tumorstatisch wirkende Medikament Tamoxifen eine tumorfördernde Wirkung auf den Uterus bzw. auf das Endometrium hat.

Diese, durch Tamoxifen hervorgerufenen, gegensätzlichen Verhaltensweisen bezüglich verschiedener Tumorzelllinien bzw. Zielorgane wurde von Gottardis aufgezeigt, indem er bei athymischen Mäusen sowohl Anteile von menschlichen Mammatumorzellen (MCF-7) als auch menschlichen Endometriumtumorzellen (EnCa101) implantierte (GOTTARDIS et al.; 1988, 1990 und JORDAN, GOTTARDIS et al.; 1989). Nach Zugabe von Tamoxifen kam es zu einem Wachstumsstillstand der MCF-7 Zellen und zu einer Wachstumsstimulation bei der EnCa101 Zelllinie.

Folglich kann Tamoxifen in ein und demselben Organismus, an verschiedenen Zielorganen, antiöstrogene oder östrogene Wirkungen entfalten.

Auch von ANZAI et al. (1989) konnte die wachstumsstimulierende Wirkung von 4-OH-Tamoxifen auf Endometrium-Adenokarzinomzellen aus der Ishikawa-Zelllinie nachgewiesen werden.

Da Tamoxifen das Endometrium als Östrogenagonist beeinflusst, entspricht eine Tamoxifen-therapie, zumindest partiell, einer Östrogenmonotherapie mit der bekannten Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Endometriumhyperplasien bzw. von Korpuskarzinomen.

Bezüglich der genauen karzinogen stimulierenden Wirkungsweise auf das Endometrium gehen NEPHEW et al. (1996) von einer Überexpression von c-fos und jun-B Onkogenen mit konsekutiver DNA-Veränderung aus, KLEINMAN et al. (1996) berichten über einen IGF-Rezeptoranstieg bei Ishikawa-Zellen und einem IGF-Rezeptorabfall bei MCF-7 Zellen und ELKAS et al. (1998 und 2000) berichten über eine IGF I Expression bei gleichzeitiger Reduktion der IGF bindenden Proteine (IGF-BP) sowie einer Steigerung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tamoxifen behandeltem Endometriumgewebe und auch LAATIKAINEN et al. (1995) gehen von einer Tamoxifen-induzierten Veränderung im IGF-IGFBP System aus.

Wahrscheinlich sind sowohl uterine DNA-Veränderungen als auch die Modulationen im IGF-IGFBP System für die Uterusveränderungen bei langfristiger Tamoxifentherapie ursächlich.

2.3. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen des zur adjuvanten Mammakarzinomtherapie eingesetzten Hormonpräparates Tamoxifen auf das Uterusendometrium und das Vaginalepithel mittels Ultraschalluntersuchungen und Untersuchungen von zytologischen Abstrichen (Maturitätsindex) zu untersuchen und die Ergebnisse mit den bisherigen Erkenntnissen aus den bereits veröffentlichten Studien und Berichten, in denen unter anderem über Endometriumveränderungen bis hin zum Endometriumkarzinom und über eine Verschiebung des Maturitätsindex berichtet wurde, kritisch zu vergleichen.

3. Material und Methodik

3.1. Patientengut

Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wurden insgesamt 160 Patientinnen untersucht. Dabei wurde eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen. Diese wurden als Studiengruppe (Tamoxifengruppe) und als Kontrollgruppen 1 und 2 benannt.

Zur Studiengruppe (Tamoxifengruppe) gehörten 80, meist Östrogenrezeptor positive Patientinnen (fünf Patientinnen waren Östrogenrezeptor und vier Frauen Progesteronrezeptor negativ - eine Patientin aus dieser Gruppe war allerdings Progesteronrezeptor positiv; von fünf weiteren Patientinnen ließ sich der Rezeptorstatus nicht eruieren), die Tamoxifen als adjuvante Therapie nach der chirurgischen Intervention eines Mammakarzinomes oder bei Auftreten eines Rezidivs erhielten.

Da nach FEIGE et al. (2001) alle Patientinnen, die entweder ÖR oder PR positiv sind, als hormonrezeptorpositiv einzustufen sind, gehörten zur Tamoxifengruppe 71 rezeptorpositive und vier rezeptornegative Frauen. Bei fünf Patientinnen war der Rezeptorstatus nicht festzustellen.

Alle Frauen befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebungen und Auswertung der Befunde in der Postmenopause und waren asymptomatisch bzgl. gynäkologischer Erkrankungen.

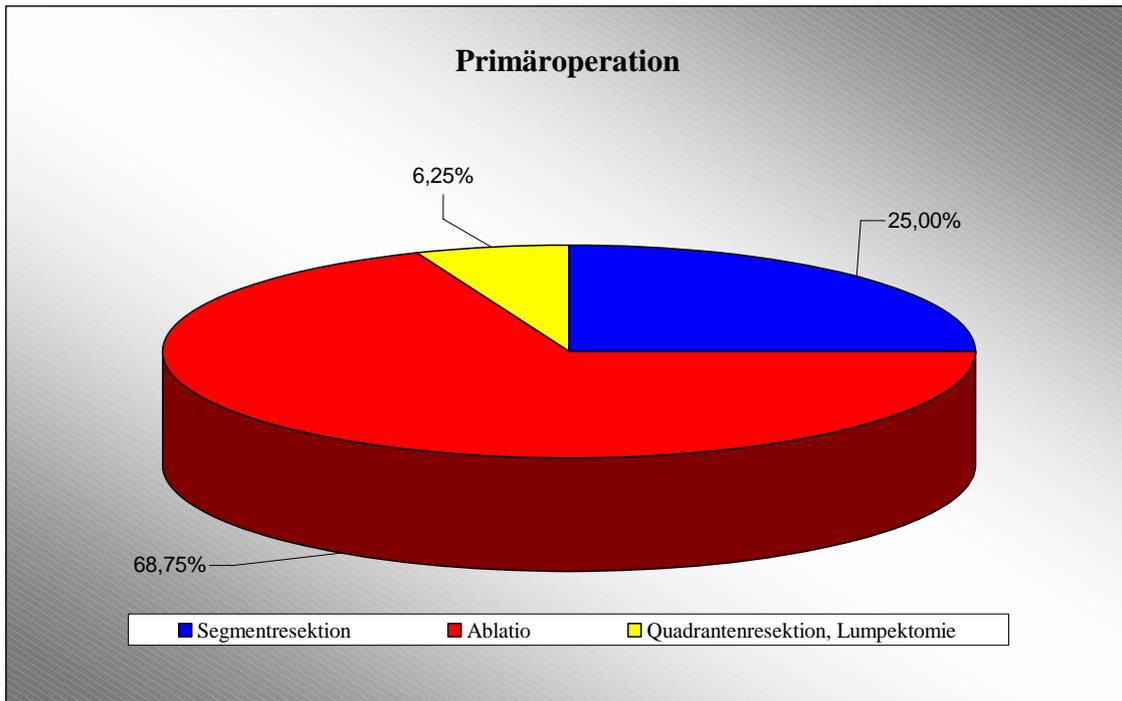
Zu Beginn der Erhebungsphase waren die Patientinnen zwischen 37,6 und 89,4 Jahre alt. (Median: 65,5 Jahre)

Die Behandlungsdauer mit Tamoxifen erfolgte, abhängig z.B. von Verträglichkeit, Komplikationen und Behandlungserfolg, über einen unterschiedlich langen Zeitraum (Minimum: 4,9 Monate; Maximum: 127,53 Monate).

Die durchschnittliche Tamoxifen-Einnahme betrug 55,25 Monate (Median 58,42 Monate).

Die chirurgische Erstbehandlung der Frauen erstreckte sich von Januar 1963 bis Juni 1996. Dabei wurden bei 55 Patientinnen (68,75%) Ablationes durchgeführt, 20 Frauen (25,0%) erhielten eine Segmentresektion und 5 Patientinnen (6,25%) wurden durch sonstige Operationsverfahren (z.B. Quadrantenresektion oder Lumpektomie) versorgt.

Abbildung 5: Prozentuale Verteilung nach Art der Primäroperation.



Im Patientengut waren alle Tumor- und Lymphknotenstadien vertreten (vgl. Abbildungen 6 und 7).

Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Tumorstadien.

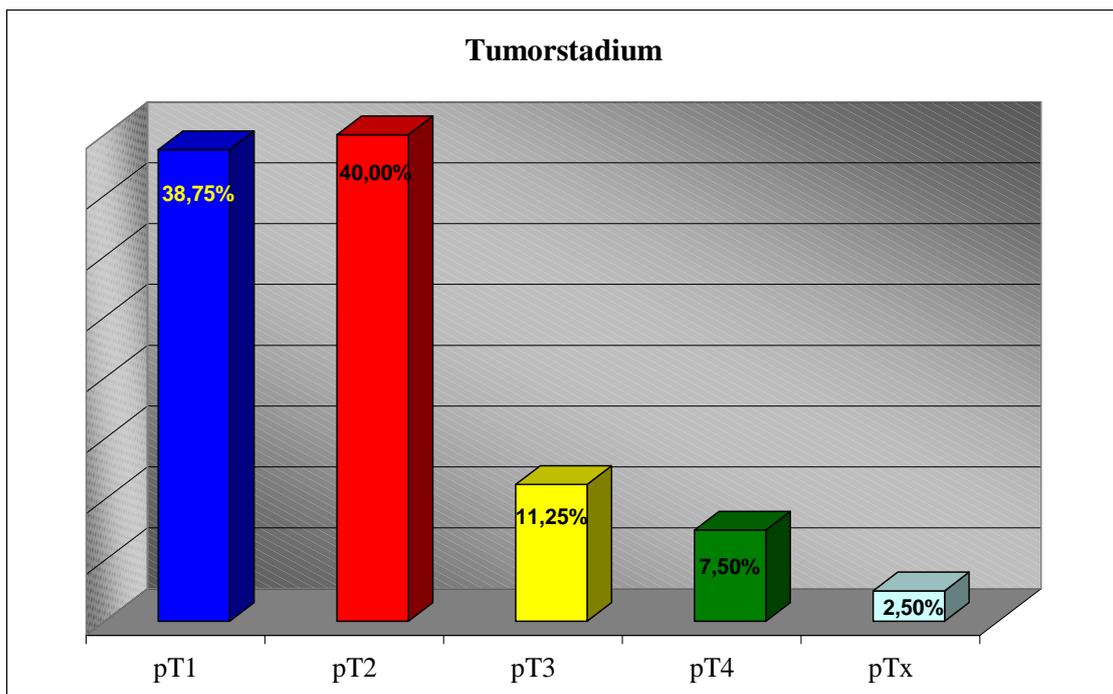
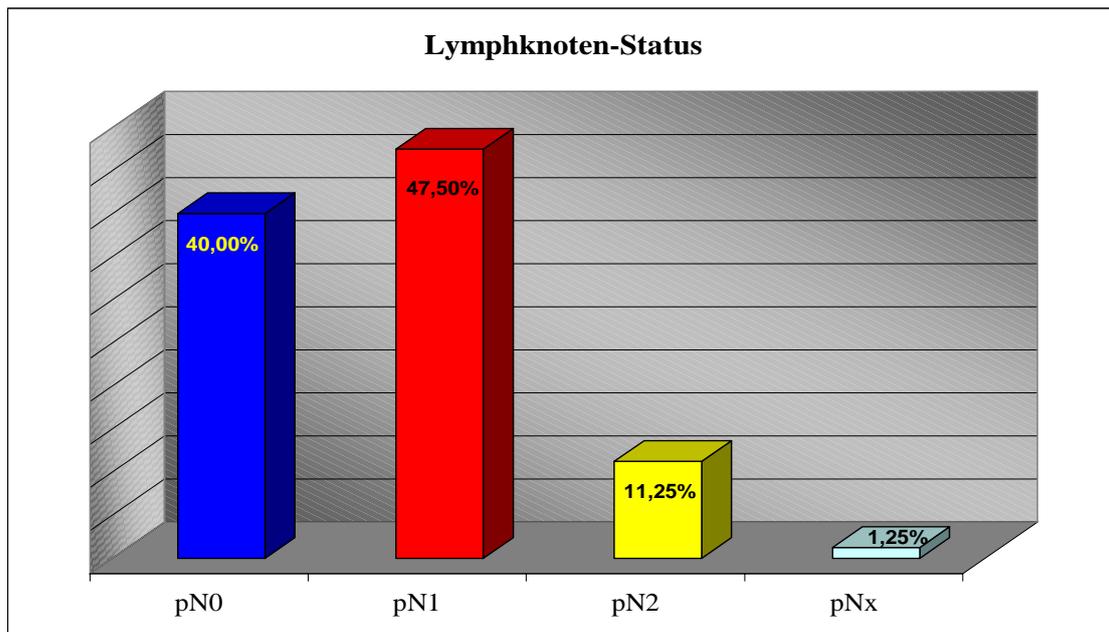


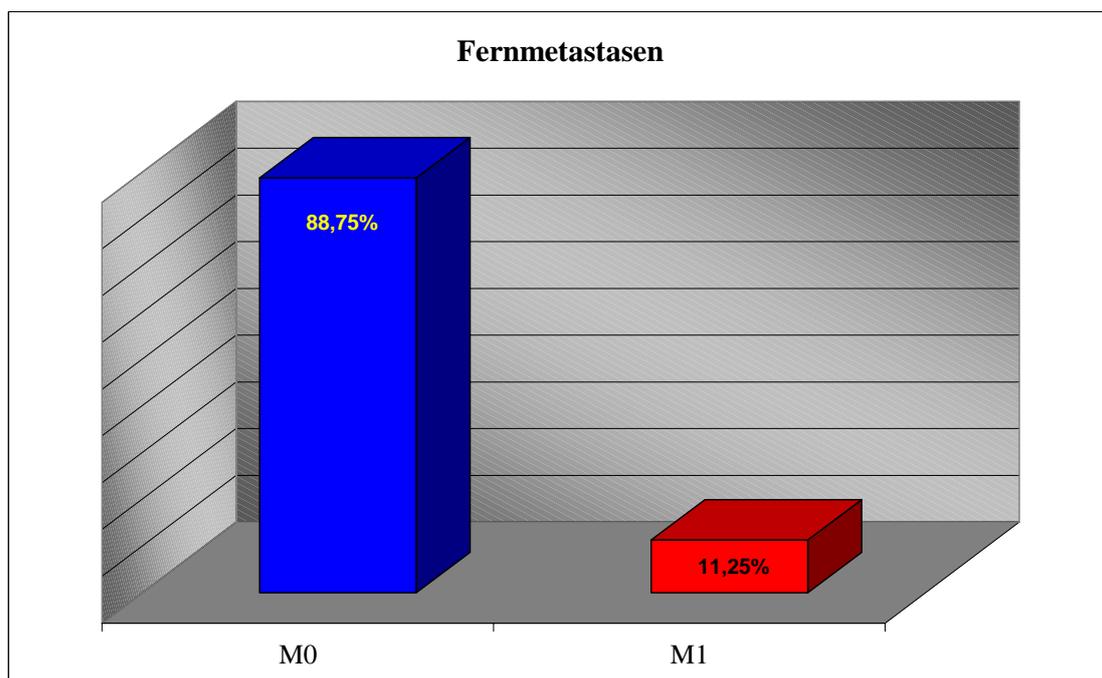
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Lymphknoten-Stadien.



Allerdings konnten zwei Frauen bzgl. des Tumorstadiums nicht eindeutig eingeordnet werden. Sie wurden deshalb in die Kategorie pTx eingruppiert. Das gleiche Problem ergab sich aufgrund der Operationsweise bei einer Patientin bzgl. des Lymphknotenstatus. Auch sie wurde, dieses Merkmal betreffend, in pNx eingeordnet.

71 Frauen (88,75%) hatten zum Zeitpunkt der Operation keine Fernmetastasen, bei neun Patientinnen (11,25%) konnten jedoch schon Fernmetastasen nachgewiesen werden (vgl. Abb. 8).

Abbildung 8: Fernmetastasen



Der Beginn der Tamoxifen-Behandlung lag zwischen Februar 1986 und Juli 1996.

Anfangs wurde das Medikament von allen Patientinnen regelmäßig in einer Dosis von 20-40 mg pro Tag eingenommen. Wobei fünf Patientinnen je 20 mg, 72 Patientinnen je 30 mg und drei Patientinnen je 40 mg Tamoxifen pro Tag einnahmen.

Während der Erhebungsphase wurde bei 18 Frauen die Dosis reduziert, und zwar bei 14 Patientinnen um 10 mg/d und bei vier Patientinnen um 20 mg/d.

Keine der Patientinnen erhielt in der Erhebungszeit eine Östrogensubstitutions- oder sonstige Hormontherapie.

Während des Zeitraumes der Tamoxifeneinnahme wurden bei den Patientinnen sowohl vaginalsonographische Uterus- bzw. Endometriummessungen durchgeführt als auch zytologische Abstriche von der Vaginalwand entnommen und der Maturitätsindex ermittelt.

Die vaginalsonographischen Kontrollen erfolgten in der Zeit von Dezember 1992 bis Oktober 2002; die Entnahmen der zytologischen Abstriche erstreckten sich von November 1987 bis Oktober 2002.

Lagen von einer Patientin mehrere Sonographie-Befunde bzw. zytologische Abstriche vor, wurden die Mittelwerte errechnet, damit ein Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander möglich war.

Die Kontrollgruppe 1 bestand aus 40 postmenopausalen Patientinnen, die in unsere Ambulanz zur Routinekontrolle oder Konsiliaruntersuchung kamen.

Bei diesen Frauen wurden nach Entnahme eines zytologischen Abstriches von der Vaginalwand der Maturitätsindex beurteilt und mit den Ergebnissen der Studiengruppe verglichen.

Alle Entnahmen erfolgten im Laufe des Jahres 1995. Das Alter der Patientinnen dieser Gruppe lag zwischen 51,6 und 86,9 (Median: 64,8) Jahren.

Der Kontrollgruppe 2 gehörten ebenfalls 40 postmenopausale Frauen an, die - wie die Patientinnen der Kontrollgruppe 1 - über unsere Ambulanz rekrutiert wurden.

Die Ergebnisse der bei diesen Frauen erzielten Endometriummessungen wurden mit den Messwerten der Endometriumuntersuchungen aus der Studiengruppe verglichen.

Die Messungen wurden von Mai 1995 bis September 1998 durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Sonographie waren die Patientinnen zwischen 44,1 und 88,1 Jahre alt (Median: 68,1 Jahre).

Die Patientinnen der beiden Kontrollgruppen waren gynäkologisch unauffällig und nicht an einem Mammakarzinom erkrankt.

Sie hatten seit mindestens einem Jahr keine Hormonsubstitutionstherapie und auch für mindestens einen Zeitraum von vier Wochen vor der Untersuchung keine lokale Östrogenapplikation durchgeführt.

3.2. Vaginalzytologie

Die zytologischen Abstriche wurden mittels Watteträger entnommen, sofort nach Entnahme auf einem Objektträger ausgerollt und mit einem 95%-igem Alkohol-Äther-Gemisch fixiert.

Die Färbung der Abstriche erfolgte in typischer Weise nach Papanicolaou.

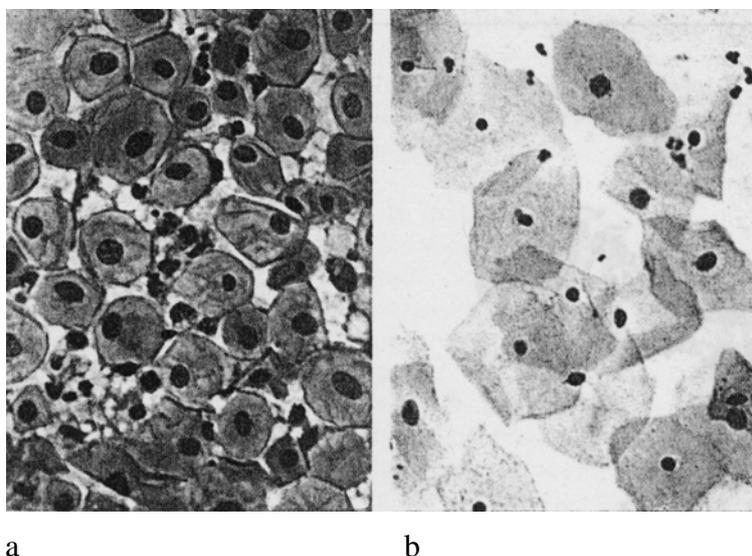
Der mögliche östrogene Effekt von Tamoxifen auf das Vaginalepithel wurde durch die Ermittlung des Maturitätsindex beobachtet. Denn nach SOOST (1990) ist das Epithel der Vagina der empfindlichste Indikator für die morphologische Testung östrogenen Substanzen.

Im zytologischen Vaginalabstrich einer geschlechtsreifen Frau befinden sich vor allem Superficialzellen und große Intermediärzellen. Parabasalzellen liegen nur vereinzelt vor.

Bei postmenopausalen Frauen hingegen ist es genau umgekehrt; im Abstrich sind überwiegend Parabasalzellen und kleine Intermediärzellen aufzufinden, große Intermediärzellen und Superficialzellen finden sich nur sporadisch (McENDREE, 1999).

Unter Östrogeneinfluß kommt es zu einer Proliferation des atrophischen Vaginalepithels bis zur höchsten Differenzierungsstufe (SOOST,1990 und McENDREE, 1999). Es treten immer häufiger große Intermediärzellen auf, bis zuletzt die Superficialzellen den größten Zellanteil stellen.

Abbildung 9: Vergleich eines atrophischen Zellbildes mit überwiegendem Vorkommen von Parabasalzellen (a) und einem Zellbild bei Überwiegen von großen Intermediärzellen und Superficialzellen (b), wie z.B. bei einer Tamoxifentherapie.



3.3. Maturitätsindex

Der Maturitätsindex (MI) beschreibt das prozentuale Verhältnis zwischen Parabasalzellen (PBZ), kleinen Intermediärzellen, großen Intermediärzellen (IMZ) und Superfizialzellen (SFZ) (SOOST, 1990).

In einem repräsentativen Bezirk wurden dazu mit einem Leitz Dialux 20 EB Mikroskop, zunächst mittels Zählkammer, 200 Zellen pro Abstrich, ausgezählt.

Der Reifewert wurde dann errechnet, indem man den Prozentanteil der einzelnen Zellformen mit einem festgelegten Faktor (Tabelle 4) multiplizierte, die Einzelergebnisse addierte und die daraus resultierende Summe durch 100 dividierte.

$$MI = \frac{SFZ \% \times 1,0 + \text{gro\ss e IMZ} \times 0,6 + \text{kleine IMZ \%} \times 0,5 + PBZ \% \times 0,0}{100}$$

Tabelle 4

Zelltyp	<u>numerischer Faktor</u>
Superfizialzellen	1,0
große Intermediärzellen	0,6
kleine Intermediärzellen	0,5
Parabasalzellen	0,0

Beispiel: Im repräsentativen Bezirk des Abstriches befinden sich 48% Superfizialzellen, 37% große Intermediärzellen, 13% kleine Intermediärzellen und 2% Parabasalzellen.

Daraus folgt: $48 \times 1,0 + 37 \times 0,6 + 13 \times 0,5 + 2 \times 0,0 = 48 + 22,2 + 6,5 + 0 = 76,5 : 100 = 0,765$

3.4. Sonographie

Die vaginalsonographischen Kontrollen wurden mit einem Kretz Combison 310 Ultraschallgerät, mit mechanischem 7,5-Mhz Vaginalsektorschallkopf, durchgeführt.

Die Untersuchungen erfolgten in Steinschnittlage und nach Blasenentleerung.

Uterus und Endometrium wurden, unter spezieller Beobachtung auf Besonderheiten wie z.B. zystischen Formationen, echogenen Bezirken und anderen Auffälligkeiten, longitudinal und transversal ausgemessen.

Die Endometriumhöhe wurde dabei in a.p.-Darstellung im Bereich der maximalen Dicke des Endometriumechos als doppelte Schicht mittels Außen-Außen-Messung ermittelt.

Weitere sonographische Befunde, wie z.B. Inhomogenität, zystische Veränderungen oder Myome, wurden bei Nicht-Beeinträchtigung der Beurteilung lediglich als Nebenbefunde dokumentiert.

Als suspekt wurden Endometriumhöhen von mehr als 8 mm angesehen.

Diese Patientinnen wurden engmaschig überwacht und gegebenenfalls einer Hysteroskopie und/oder einer Kürettage zugeführt.

In sieben Fällen wurden Patientinnen im Zeitraum der Erhebungsphase hysterektomiert, nachdem eine sonographische Untersuchung und die anschließende Hysteroskopie und Abrasio einen auffälligen Befund ergab.

Sowohl die Abradate als auch die exstirpierten Uteri wurden im Pathologischen Institut der Universitätsklinik Homburg (Direktor: Prof. Dr. med. K. Remberger) histologisch aufgearbeitet und begutachtet.

Es fanden sich folgende Befunde:

- kein auswertbares Material erfasst
- kein Endometrium erfasst
- atrophes endometriales Drüsenepithel
- Stroma fibrosiert und ödematös aufgelockert
- zystisch-atrophes Endometrium
- polypös-hyperplastische Zervixschleimhaut
- polypös-zystisches Endometrium
- glandulär-zystische Hyperplasie
- Endometriumpolyp
- Zervixpolyp
- Adenokarzinom des Endometriums

3.5. Hysteroskopie und Abrasio

Bei 32 Patientinnen wurden aufgrund von Endometriumhyperplasien, sonstigen sonographischen Auffälligkeiten oder Postmenopausenblutungen Hysteroskopien und/oder Abrasionen durchgeführt. Neun dieser Frauen mussten sich, während der Therapie mit Tamoxifen, sogar mehrfach dieser Behandlung unterziehen (maximal vier Mal).

Insgesamt wurden daher von November 1987 bis Juli 2002 42 HSK-Befunde (bei einem erfolglosen HSK-Versuch) erhoben und 43 Abrasionen durchgeführt.

Die Hysteroskopien wurden in typischer Weise mittels CO₂-Insufflation ausgeführt, die Abrasionen folgten im direkten Anschluss zur Hysteroskopie. Mittels scharfer Kürette wurde zunächst die Zervix und - nach Dilatation des CK - das Korpus uteri ausgeschabt.

3.6. Hysterektomie

Während der Behandlungs- und Erhebungsphase wurden 7 Patientinnen hysterektomiert.

Die Indikationen hierfür waren rezidivierende Polypenbildungen im Cavum uteri bzw. rezidivierende sonographische Endometriumhyperplasien, Vorkommen von Ovarial- und Uterustumoren (Ovarialkystom, Uterusmyome) und Verdacht auf intraabdominelle Metastasierung.

Eine primär bösartige Neubildung des Endometriums wurde bei keiner der hysterektomierten Patientinnen gefunden. Alle Hysterektomien erfolgten mittels Laparotomie und verliefen komplikationslos.

3.7. Statistisches Auswertungsverfahren

Die Ergebnisse wurden im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (Direktor: Prof. Dr. Feldmann) der Universität des Saarlandes mit Hilfe des SPSS-Programmes (Statistical Package for Social Sciences) unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben ausgewertet.

Dieser gilt nach SACHS (1984) als eines der schärfsten nichtparametrischen Prüfverfahren.

3.8 Literaturstudium

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe des Medline-Datenbanksystemes durchgeführt.

Es wurde dabei ein Veröffentlichungs-Zeitraum von 1988-2002 berücksichtigt.

Wichtige Artikel, die bereits vor dem Jahr 1988 veröffentlicht wurden, konnten anhand der Erwähnungen in den bereits eruierten Artikeln ausfindig gemacht und gezielt in der Bibliothek herausgesucht oder über Fernleihe bestellt werden.

Außerdem wurden die gängigen Lehrbücher der Gynäkologie zu Rate gezogen.

4. Ergebnisse

4.2. Allgemeines

Zwischen der Tamoxifengruppe und den beiden Kontrollgruppen zeigte sich bezüglich des durchschnittlichen Alters keine signifikante Differenz.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen aus der Tamoxifen-Gruppe betrug zu Beginn der Erhebungen 65,08 Jahre, das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe 1 lag bei 69,30 Jahren und die Patientinnen der Kontrollgruppe 2 waren im Durchschnitt 67,29 Jahre alt.

Die mittlere Menopausendauer in der Tamoxifengruppe betrug 194,11 Monate (11,08 bis 593,72 Monate).

In der Kontrollgruppe 1 lag sie bei 243,07 (21,83 bis 459,65 Monate) und in der Kontrollgruppe 2 bei 207,19 Monaten (6,02 bis 464,12 Monate).

Auch hier waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5

	Tamoxifengruppe	Kontrollgruppe 1	Kontrollgruppe 2	
Durchschnittsalter in Jahren	65,08 (37,56 – 89,39)	69,30 (51,61 – 86,86)	67,29 (44,11 – 88,08)	kein signifikanter Unterschied
Menopausendauer in Monaten	194,11 (11,08 – 593,72)	243,07 (21,83 – 459,65)	207,19 (6,02 – 464,12)	kein signifikanter Unterschied

Auch in Bezug auf Begleiterkrankungen konnte zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Sowohl die Patientinnen der Tamoxifengruppe als auch die der Kontrollgruppe 1 zeigten bei der vaginalen Untersuchung zur Abstrichentnahme keine makroskopisch-pathologischen Besonderheiten.

4.2. Dauer und Dosis der Tamoxifentherapie

Die Dauer der Tamoxifentherapie betrug durchschnittlich 55,25 Monate. Die kürzeste Einnahmedauer belief sich auf 4,90 Monate, die längste endete nach 127,53 Monaten.

Eine Patientin wurde zweimal mit Tamoxifen therapiert. Zunächst von Juli 1987 bis zum Dezember 1987 (4,90 Monate) wegen des Auftretens eines Lokalrezidives des 1980 erstmals aufgetretenen Mammakarzinomes rechts und von Oktober 1991 bis zum September 1994 (36,0 Monate) nach der Erkrankung der kontralateralen Brust.

Von 11 Patientinnen konnte die Dauer der Tamoxifeneinnahme nicht eruiert werden, da sie sich den weiteren Kontrolluntersuchungen unserer Ambulanz entzogen.

Bei 12 Patientinnen dauerte die Therapie weniger als zwei Jahre. 28 Frauen wurden bis zu einer Dauer von fünf Jahren behandelt und 30 Patientinnen erhielten Tamoxifen teilweise deutlich länger als fünf Jahre. Interessanterweise geschah dies häufig auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen!

In Tabelle 6 erfolgt die genaue Patientenverteilung bezogen auf die Behandlungsdauer sowohl in jährlichen Abschnitten als auch in der üblichen Einteilung nach 2, 5 und mehr als 5 Jahren.

Tabelle 6

Dauer der Tamoxifeneinnahme		Anzahl der Patientinnen	
bis 1 Jahr		4	
bis 2 Jahre	≤ 2 Jahre	8	12
bis 3 Jahre		7	
bis 4 Jahre		5	
bis 5 Jahre	≤ 5 Jahre	16	28
bis 6 Jahre	> 5 Jahre	16	30
bis 7 Jahre		4	
bis 8 Jahre		4	
bis 9 Jahre		3	
bis 10 Jahre		1	
bis 11 Jahre		2	

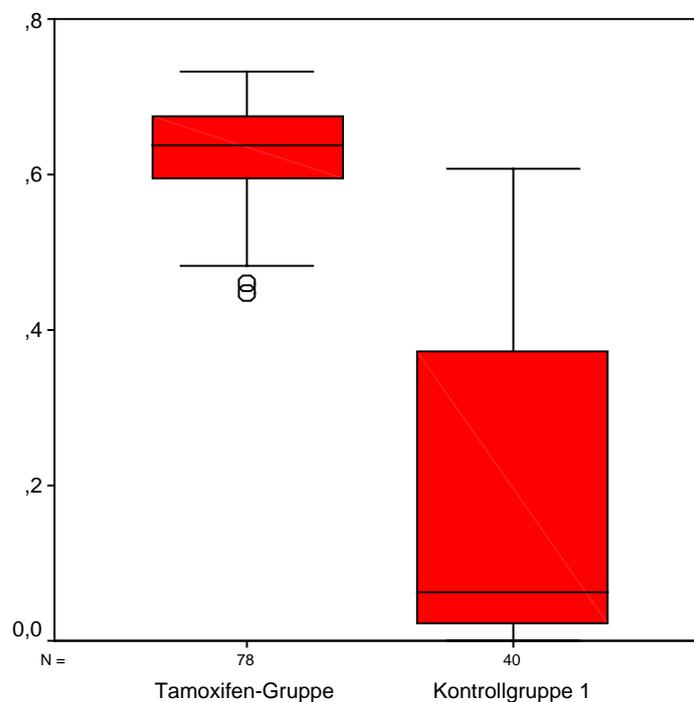
4.3. Maturitätsindex

In der Tamoxifengruppe konnten von 78 der 80 Patientinnen (97,5%) Vaginalabstriche entnommen werden.

Insgesamt wurden 235 zytologische Abstriche von den Patientinnen der Tamoxifengruppe ausgewertet. Um die Werte dieser Gruppe mit den Maturitätsindex-Werten der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe 1) vergleichen zu können, wurde - bei Vorliegen mehrerer Abstriche von einer Patientin - der Mittelwert der Einzel-Indices errechnet. Die Maturitätsindex-Werte der Tamoxifengruppe lagen dabei signifikant höher als in der Kontrollgruppe (0,626 bei der Tamoxifengruppe [SD = 0,065] und 0,179 bei der Kontrollgruppe [SD 0,199]; $p < 0,0001$; vgl. Abb. 10).

Ein Zusammenhang zur Einnahmedauer bzw. -dosis oder zur Gesamtdosis ließ sich nicht feststellen.

Abbildung 10: Verteilung der Maturitätsindex-Werte der Tamoxifengruppe und der Kontrollgruppe 1



Außerdem wurden von 42 Patientinnen zusätzlich kurz vor Beginn der Tamoxifentherapie und/oder nach Ende der Therapie zytologische Abstriche entnommen. Es lagen von 33 Frauen Abstriche vor Beginn der Therapie und von 21 Frauen Abstriche nach Beendigung der Tamoxifeneinnahme vor (vgl. Abb. 11). Von insgesamt 12 Patientinnen konnten sowohl vor als auch während und nach der Therapie zytologische Abstriche erhoben werden (vgl. Abb. 12). Die früheste Entnahme eines posttherapeutischen zytologischen Abstriches erfolgte neun Monate nach Beendigung der Therapie.

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vor und nach der Tamoxifentherapie erhobenen Maturitäts-Indices im Vergleich zu den Indices während der Tamoxifenbehandlung (MI-Mittelwert vor der Tamoxifentherapie = 0,224 [SD = 0,144]; MI-Mittelwert während der Tamoxifentherapie = 0,621 [SD = 0,067]; MI-Mittelwert nach der Tamoxifentherapie = 0,203 [SD = 0,167]; $p < 0,0001$). Oft fand sich nach Abschluss der Therapie sogar ein völlig atrophes Vaginalepithel (MI-Minimum 0,000; MI-Maximum 0,452).

Abbildung 11: Vergleich der Maturitäts-Indices vor Beginn, während und nach Beendigung der Tamoxifentherapie

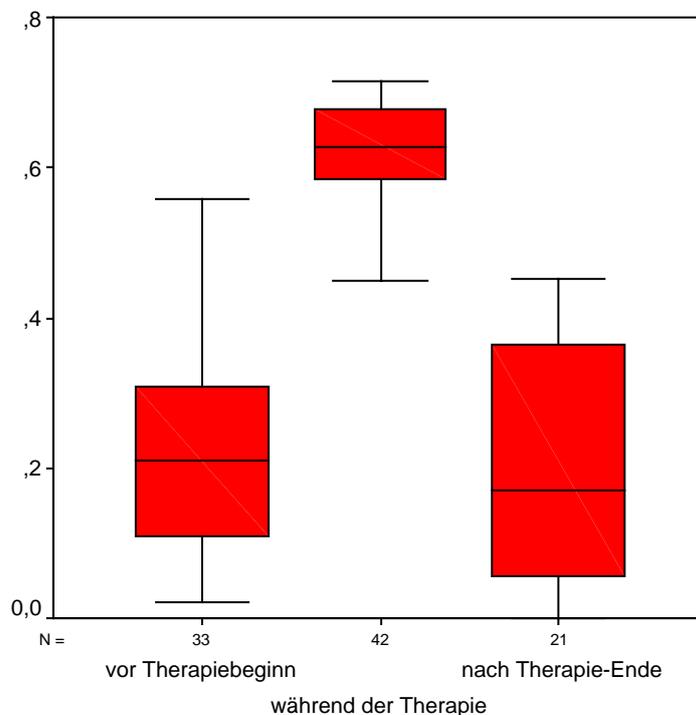
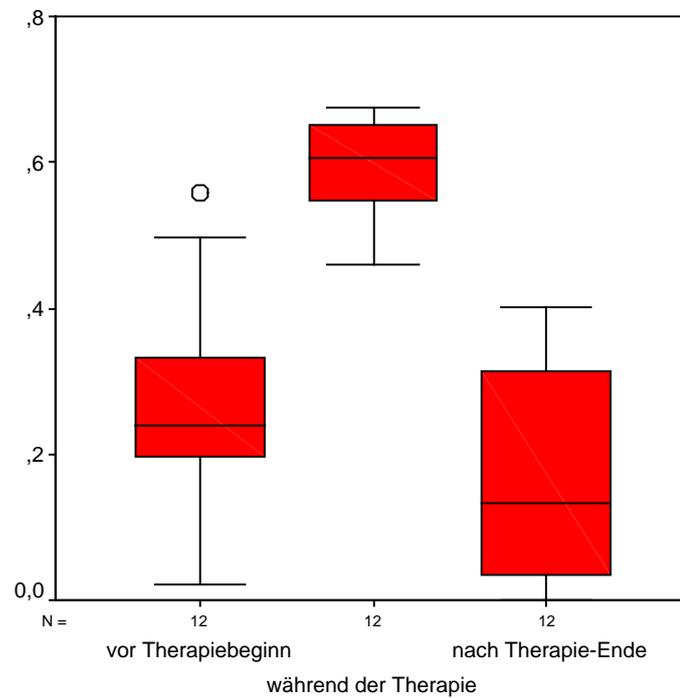


Abbildung 12: Vergleich der Maturitäts-Indices der 12 Patientinnen, von denen sowohl vor als auch während und nach der Tamoxifentherapie zytologische Abstriche erhoben werden konnten



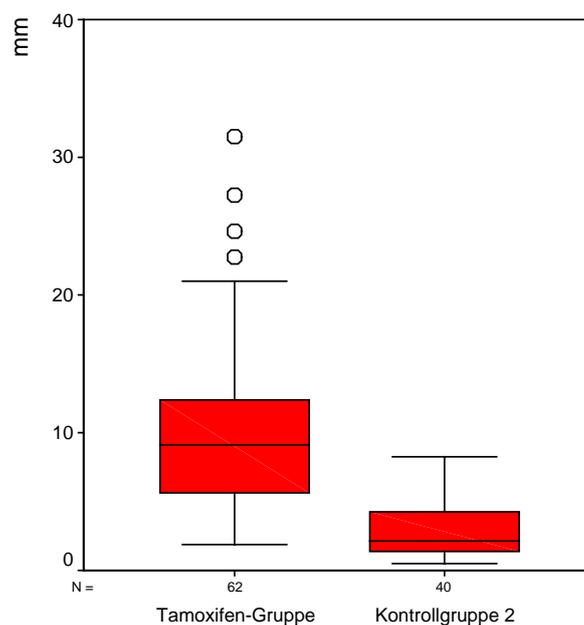
4.4. Sonographische Endometriumbefunde

Aus der Tamoxifengruppe wurden bei 62 Patientinnen (77,5%) Ultraschallkontrollen durchgeführt. Dreizehn Patientinnen waren bereits vor Beginn der Tamoxifentherapie hysterektomiert worden und fünf Frauen ließen sich in der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik keine Sonographien durchführen, so dass insgesamt 165 sonographische Messungen vorlagen. Auch hier wurden, pro Patientin - zum Vergleich mit den Werten der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe 2) - die Mittelwerte der Einzelmessungen errechnet. Die Signifikanzprüfung ergab, dass die sonographisch gemessenen Endometriumhöhen der Patientinnen aus der Tamoxifengruppe im Mittel deutlich (signifikant) höher waren als die der Kontrollgruppe (10,01 mm in der Tamoxifengruppe und 3,02 mm in der Kontrollgruppe; $p < 0,0001$; vgl. Abb. 13). Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahmedauer, der Einnahmedosis oder der Kumulativdosis und der Endometriumhöhe konstatiert werden.

In der Tamoxifengruppe konnten, neben der breiteren Endometriumhöhe, auch sonomorphologische Auffälligkeiten festgestellt werden. Folgende Befunde wurden - im Vergleich zur Kontrollgruppe - vermehrt beobachtet:

- inhomogenes Erscheinungsbild des Endometriums
- kleinzystische Veränderungen (Schweizer Käse Endometrium)
- zystische Cavumspreizung

Abbildung 13: Verteilung der sonographisch gemessenen Endometriumhöhen der Tamoxifengruppe und der Kontrollgruppe 2



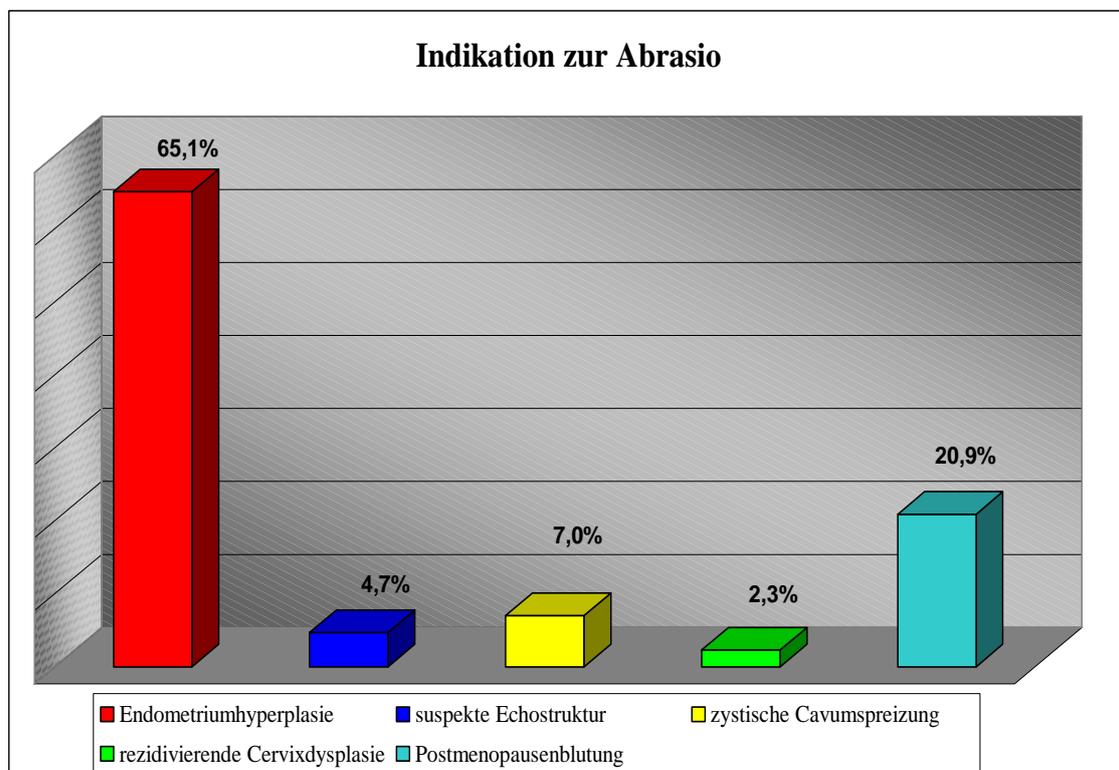
Eine Korrelation zwischen der Höhe des Maturitätsindex und der Endometriumhöhe ließ sich nicht ermitteln.

4.5. Operationen und histologische Ergebnisse

Von den 80 Patientinnen aus der Tamoxifengruppe wurden bei 33 Frauen (41,25%) histologische Befunde mittels fraktionierter Abrasio und/oder Hysterektomie plus Adnektomie erhoben. Da sich manche Patientinnen mehrfach einer Operation unterziehen mussten, wurden insgesamt 43 Abrasionen und 7 Hysterektomien durchgeführt. Eine Patientin wurde dabei viermal und acht Patientinnen wurden zweimal abradiert.

Die Indikation zur Abrasio erfolgte in 33 von 43 Fällen (76,7%) nur aufgrund eines auffälligen Ultraschallbefundes des Endometriums (28x Endometriumhyperplasie, 2x suspekter Echostruktur des Endometriums, 3x Vorliegen einer zystischen Cavumspaltung und/oder Endometriumhyperplasie). Eine Ausschabung (2,3%) erfolgte bei rezidivierenden Zervixdysplasien (Pap III/IV).

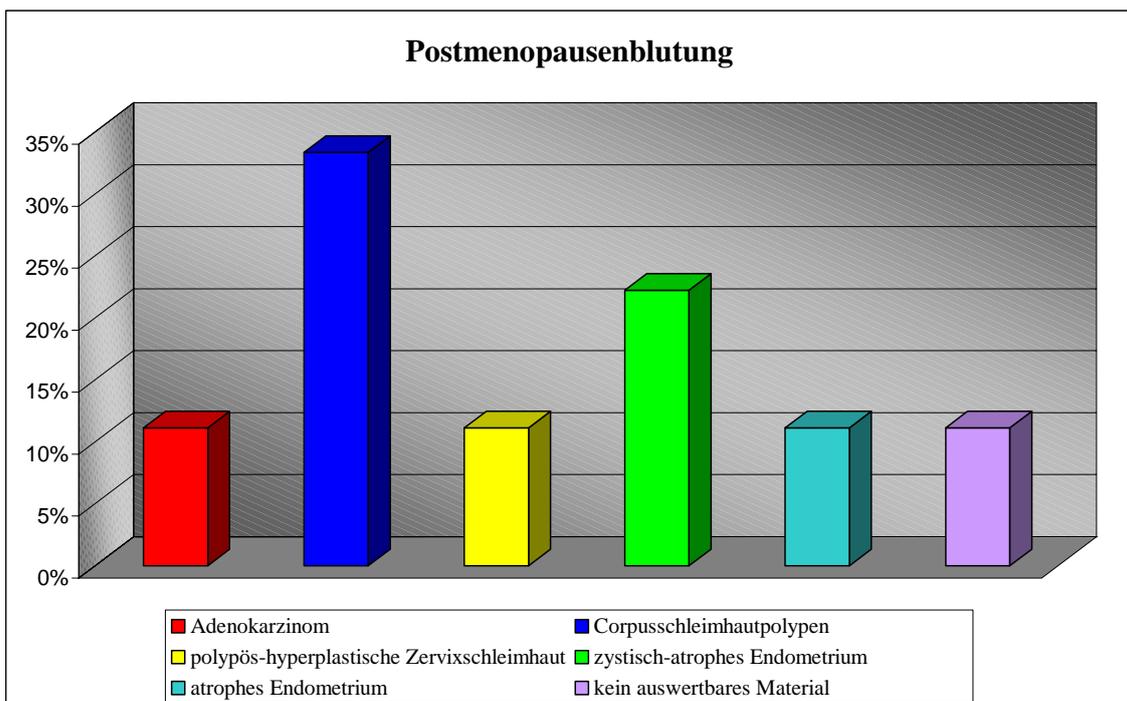
Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Abrasio-Indikationen.



Lediglich neun Patientinnen (20,9%) wurden wegen einer Postmenopausenblutung vorstellig. Außer in einem Fall (Endometriumhöhe 3,0 mm) lagen dabei sonographisch Endometriumhyperplasien - einmal mit Verdacht auf Vorliegen eines Endometriumkarzinomes - vor (Endometriumhöhe: Minimum: 6,6 mm; Maximum: 33,0 mm; Median: 12,1 mm; Mittelwert: 15,2 mm).

Von den neun Frauen mit Postmenopausenblutung ergab die histopathologische Untersuchung bei einer Patientin ein Endometriumkarzinom; bei drei Patientinnen konnte ein Korpus-schleimhautpolyp gefunden werden; einmal fand sich eine polypös-zystische Zervixschleimhaut; zweimal lag ein zystisch-atrophes Endometrium vor; eine Patientin hatte ein atrophes Endometrium und ein Mal konnte bei der Abrasio kein verwertbares Material gefunden werden.

Abbildung 15: Histologische Befunde der Patientinnen mit Postmenopausenblutung.



Vor jeder Abrasio wurde eine Hysteroskopie durchgeführt. Von den 42 hysteroskopisch erhobenen Befunden wurden 11 als „unauffällig“ eingestuft, jeweils zehnmal wurde die Diagnose „Cavum atroph“ bzw. „Polyp“ diagnostiziert (einmal mit dem Verdacht eines zusätzlich vorhandenen Fundusmyoms), siebenmal wurde ein „polypöses Endometrium“ beschrieben, und jeweils einmal sah man ein „submuköses Myom“, ein „ödematös und unregelmäßig aufgebautes Endometrium“, ein „Endometrium mit zwei suspekten Foci“ und ein „Endometrium mit V.a. Karzinom.“

Normalerweise erfolgte auch bei einem hysteroskopisch unauffälligen Befund im Anschluss an die HSK eine fraktionierte Abrasio, lediglich ein einziges Mal wurde nach unauffälliger Hysteroskopie (bei sonographisch hoch aufgebaumtem Endometrium) auf eine Abrasio verzichtet. Bei dieser Patientin fand sich zwei Monate später - bei persistierend hoch aufgebaumtem Endometrium - in einer Kontroll-Hysteroskopie mit anschließender Abrasio - ein Korpus-schleimhautpolyp!

Die Tamoxifendosen der operierten Patientinnen lagen zum Zeitpunkt der Operation zwischen 20 und 40 mg pro Tag (1 x 20 mg, 28 x 30 mg und 2 x 40 mg).

Das Vorliegen eines Endometriumkarzinoms konnte lediglich in einem einzigen Fall verifiziert werden. Diese Patientin wurde wegen einer Postmenopausenblutung in der Poliklinik vorstellig. Die Dauer der Tamoxifentherapie betrug zu diesem Zeitpunkt 92,12 Monate, die tägliche Tamoxifendosis lag bei 30 mg/Tag.

Außerdem wurden 15 Korpus-schleimhautpolypen und 2 Zervixschleimhautpolypen histologisch diagnostiziert (frühestens 5,49 Monate und spätestens 151,89 Monate nach Tamoxifen-Behandlungsbeginn). Bei zwei Patientinnen ließen sich jeweils zweimal Korpus-schleimhautpolypen nachweisen. Bei der ersten Patientin 6,97 und 24,99 Monate nach dem Beginn der Tamoxifentherapie (einmal in Kombination mit einer glandulär-zystischen Hyperplasie). Bei der zweiten Patientin wurde nach jeweils 96,79 und 127,20 Monaten der Tamoxifenbehandlung ein Korpus-schleimhautpolyp gefunden.

Zwei weitere Frauen entwickelten je sowohl einen Zervixschleimhautpolypen als auch einen Korpus-schleimhautpolypen; und zwar 86,07 und 151,89 bzw. 7,20 und 82,03 Monate nach Beginn der Tamoxifentherapie.

Des Weiteren wiesen die Abradate von vier Patientinnen eine glandulär-zystische Hyperplasie und die von drei weiteren Patientinnen ein polypös-zystisches Endometrium auf.

Viermal fand sich ein zystisch-atrophes und sechsmal ein rein atrophes Endometrium. Eine polypös-hyperplastische Zervixschleimhaut wurde einmal diagnostiziert. Intramurale Myome bzw. ein Uterus myomatosus zeigten sich viermal und eine Adenomyosis uteri wurde zweimal vorgefunden. Bei einer Patientin wurden Mammakarzinom-Metastasen in beiden Ovarien festgestellt.

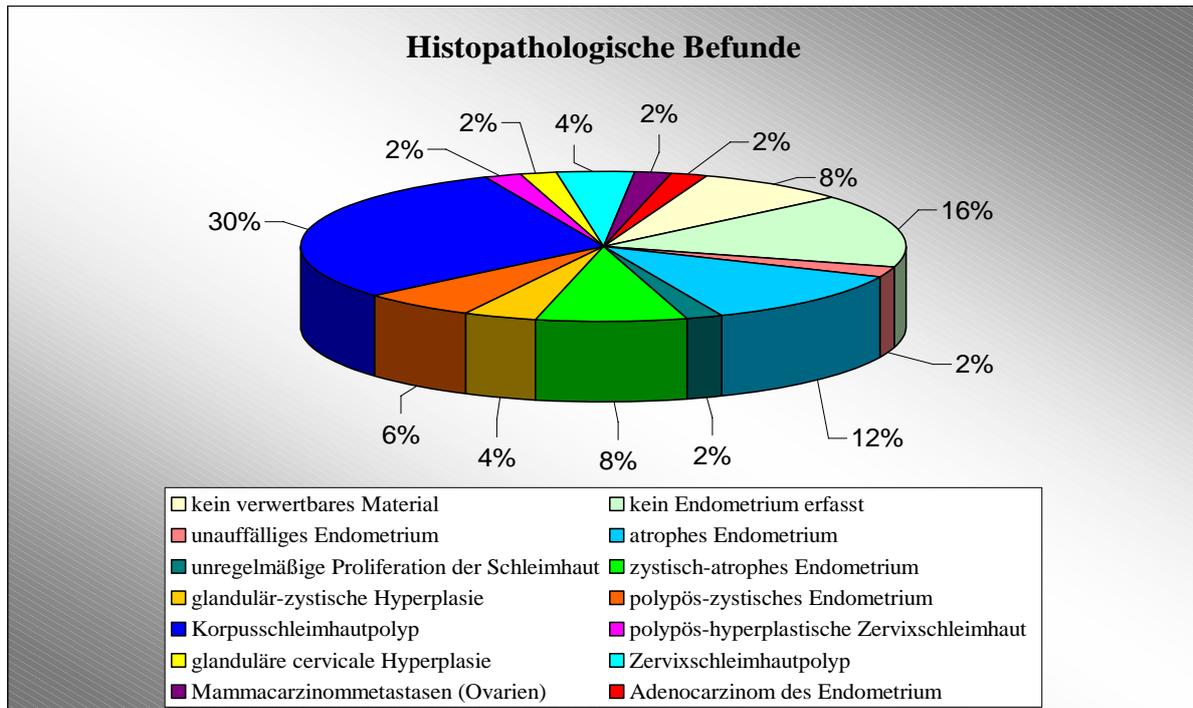
Da die Befunde auch in Kombination miteinander vorlagen, erfolgt in Tabelle 7 eine genaue Auflistung der histologischen Befunde und die Darstellung der Häufigkeit des Vorkommens.

Table 7: Histopathologische Befunde im Einzelnen und deren Häufigkeit (in absoluten Zahlen und in Prozent).

Histopathologischer Befund	Anzahl der Fälle	Häufigkeit in %
kein verwertbares Material erfasst	4	8
kein Endometrium erfasst	8	16
unauffälliges Endometrium	1	2
kleine Korpusschleimhautfragmente mit unregelmäßiger Proliferation und fokaler sekretorischer Umwandlung	1	2
atrophes endometriales Drüsenepithel 1x mit herdförmiger dezidualer Umwandlung 1x mit intramuralen Myomen und Zystadenomen an beiden Ovarien 1x mit kleinem Konglomerat von atypischen Drüsenepithelien ohne Stroma 1x mit geringer Fibrosierung des Endometriums	6	12
zystisch-atrophes Endometrium 1x mit herdförmiger, dezidualer Stromatransformation 1x mit sklerosierten Myomen und Adenomyosis	4	8
glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums 1x mit Adenomyosis uteri und Leiomyomen 1x mit polypös konfigurierten Endometriumfragmenten	2	4
polypös-zystisches Endometrium 1x mit weitgehend atrophem endometrialen Drüsen 1x mit weitgehend atrophem endometrialen Drüsen und pseudodezidualer Umwandlung des Stromas	3	6
Korpusschleimhautpolyp 5x fibrös-zystisch 1x fibrös-zystisch mit Uterus myomatosus und Ovarialkystom links 1x fibrös-zystisch und Adenomyosis uteri 2x glandulär-zystisch 1x glandulär-zystisch mit polypösem Endometrium, zystisch erweiterten Drüsen und partiell fibrosiertem und ödematös aufgelockerten Stroma 1x glandulär-zystisch mit angiomatöser Hyperplasie der Zervixdrüsen 1x mit fibrosiertem Stroma, 1x atroph, mit polypös verbreitertem Endometrium und zystisch dilatierten endometrialen Drüsen 1x regressiv verändert und glandulär-zystischer Hyperplasie 1x mit regressiv veränderten Korpusdrüsen und fibrosiertem Stroma	15	30
polypös-hyperplastische Zervixschleimhaut	1	2
glanduläre cervicale Hyperplasie	1	2
Zervixschleimhautpolyp 1x fibrosiert 1x glandulär-zystisch	2	4
Mammakarzinom-Metastasen in beiden Ovarien	1	2
Adenocarcinom des Endometriums und herdförmig zystisch-atrophe Schleimhaut	1	2
	50	100

Vier Abrasionen und eine Hysterektomie wurden noch nach Ende (2,30 bis 76,08 Monate) der Tamoxifen-Therapie durchgeführt. Es fanden sich dabei drei Korpusschleimhautpolypen, ein Zervixschleimhautpolyp und einmal ein atrophes Endometrium mit herdförmiger dezidualer Umwandlung.

Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der histopathologischen Befunde.



4.6. Fallschilderungen und Ultraschallbilder

Im Folgenden werden mehrere Patientinnen vorgestellt und deren Krankheits- und Behandlungsverläufe näher betrachtet.

Beispiel 1:

Patientin: G.R., geb. am 22.11.1938; Menopausenjahr: 1993

Mammakarzinom pT₁ pN₁ M₀

ER: 188 fmol/mg bzw. IRS 9; PR: 176 fmol/mg bzw. IRS 6

Primäre Ablatio und Axilladisektion 1995; postoperative Chemotherapie: NOSTE

Tamoxifen-Start: 04.03.1995; Dosis: 30 mg/d; Dosisreduktion auf 20mg/d am 07.05.98

Tamoxifen-Ende: 30.11.2001; Therapiedauer: 80,98 Monate

1. Sonokontrolle am 02.05.96: Endometriumhöhe 13,4 mm, homogen
2. Sonokontrolle am 06.05.97: Endometriumhöhe 9 mm, homogen
3. Sonokontrolle am 29.01.02: Endometriumhöhe 12 mm, leicht inhomogen

⇒ Entschluss zur HSK und fraktionierten Abrasio am 08.02.02

(83,28 Monate nach Therapiebeginn und 2,30 Monate nach Therapieende)

Histologie: [Glandulär-zystischer Korpusschleimhautpolyp und mikroglanduläre angiomatöse Zervixdrüsenhyperplasie.](#)

Beispiel 2:

Patientin: J.H., geb. am 27.04.1922; Menopausenjahr: 1970

Mammakarzinom pT₂ pN₀ M₀

ER: 50 fmol/mg; PR: 0 fmol/mg

Primäre Ablatio und Axilladisektion am 11.06.1988; postoperative Radiatio

Tamoxifen-Start: 17.06.1988; Dosis: 30 mg/d

Tamoxifen-Ende: 19.09.1996 wegen Progression; Therapiedauer: 99,16 Monate

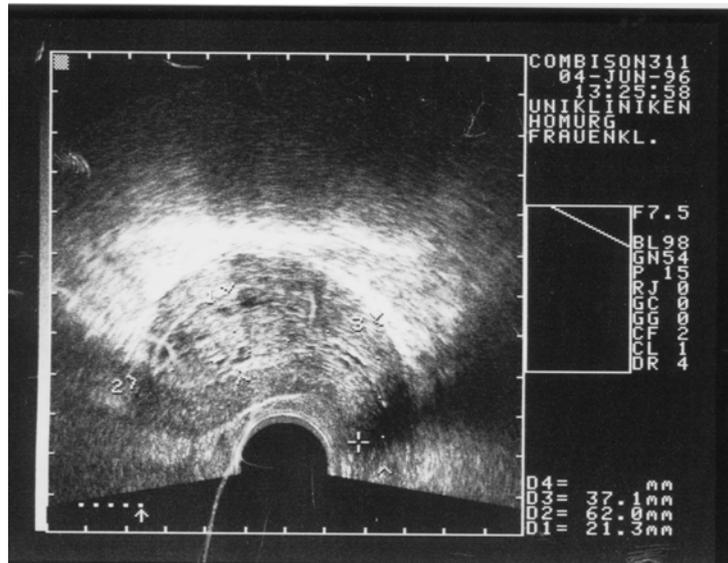
1. Sonokontrolle am 03.05.94: Endometriumhöhe 22,0 mm; Endometrium zystisch-solide und inhomogen

⇒ Entschluss zur HSK : unauffällig !

2. Sonokontrolle am 09.06.94: Endometriumhöhe 19,8 mm; Endometrium weiterhin zystisch-solide und inhomogen.

⇒ erneuter Entschluss zur HSK und fraktionierter Abrasio (74,24 Monate nach Therapiebeginn)

Histologie: Glandulär-zystischer Korpusschleimhautpolyp.



Beispiel 3:

Patientin: K.M., geb. am 01.04.1925; Menopausenjahr: 1973

Mammakarzinom pT₁ pN₁ M₀

ER: 19 fmol/mg; PR: 3 fmol/mg

Primäre Ablatio und Axilladisektion am 06.07.89;

Tamoxifen-Start: 18.07.1989; Dosis 40 mg/d; Dosisreduktion auf 30 mg/d am 24.06.94

Tamoxifen-Ende: 01.03.2000 wegen Progression; Therapiedauer: 127,53 Monate

Die erste HSK und Abrasio erfolgte am 30.08.94 (61,45 Monate nach Tamoxifenbeginn) aufgrund einer Postmenopausenblutung.

Histologie: Lediglich Fibrin und Blutbestandteile ohne Endometrium.

Die Sonokontrolle am 24.05.95 ergab eine Endometriumhöhe von 12,1 mm. Weitere Kontrollen am 17.01.96 und 11.09.96 zeigten inhomogen-zystische Endometriumhöhen von 16,0 mm und 19,0 mm.

⇒ Entschluss zur erneuten HSK und Abrasio am 17.09.96 (86,07 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: Polypös verbreitetes Endometrium mit zahlreichen, zystisch-dilatierten endometrialen Drüsen mit teils atrophem, teils ruhendem Endometriumepithel und Anteilen eines atrophem Korpusschleimhautpolypen.

In weiteren Sonographiekontrollen am 22.12.99 und 13.03.01 wurden erneut inhomogen-zystische Endometriumhöhen von 19,2 mm und 10,9 mm gemessen.

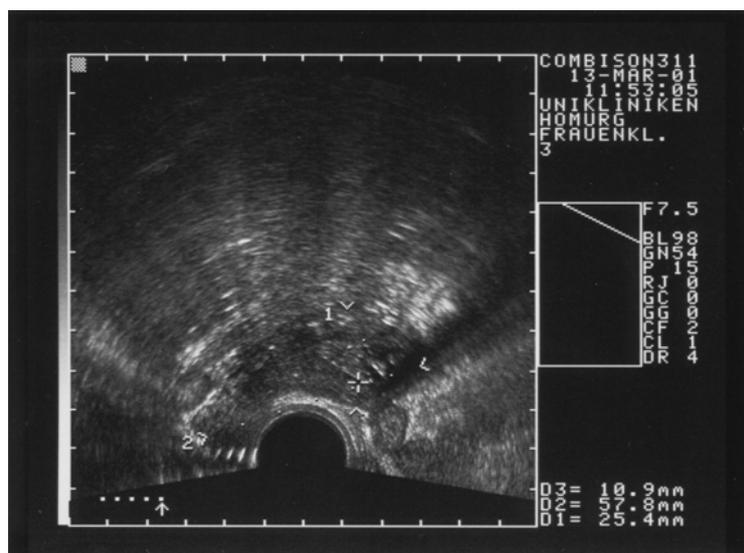
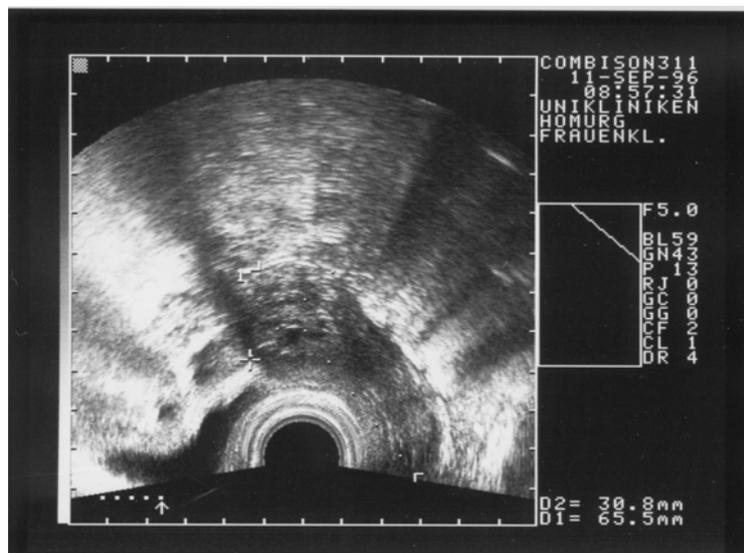
⇒ Entschluss zur 3. Abrasio am 06.04.01 (140,71 Monate nach Tamoxifenbeginn), bei der sich **kein auswertbares Material** zu Tage fördern ließ.

Die letzte Sonokontrolle, die in diese Studie einging, fand am 13.02.02 statt.

Die Endometriumhöhe betrug 12,0 mm. Sie stellte sich abermals inhomogen-zystisch dar.

⇒ Entschluss zur 4. Abrasio am 12.03.02 (151,89 Monate nach Tamoxifenbeginn und 24,36 Monate nach Therapieende).

Histologie: **Glandulär-zystischer Zervixschleimhautpolyp mit ödematösem Stroma. Endometrium fand sich nicht im Abradat.**



Beispiel 4:

Patientin: M.H., geb. am 21.03.1939; Menopausenjahr: 1985

Mammakarzinom pT₂ pN₁ M₀

ER: 446 fmol/mg bzw. IRS 6; PR: 264 fmol/mg bzw. IRS 4

Primäre Ablatio und Axilladisektion am 13.06.95; postoperative Chemotherapie: EC/CMF

Tamoxifen-Start: 27.11.1995; Dosis 30 mg/d; Dosisreduktion auf 10 mg/d am 18.10.01

Tamoxifen-Ende: 20.10.2002; Therapiedauer: 82,88 Monate

1. Sonokontrolle am 01.07.96: Endometriumhöhe 9,7 mm und inhomogen-zystisch

⇒ Entschluss zur HSK und Abrasio am 03.07.96 (7,20 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: **Fibrosierter Zervixschleimhautpolyp, Endometriumanteile kommen nicht zur Darstellung.**

Bei erneuter Endometriumhyperplasie im Kontrollultraschall neuerlicher Entschluß zur Abrasio am 26.09.02 (82,03 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: **Fibrös-zystischer Korpusschleimhautpolyp mit sonst weitgehend funktionslosem Endometrium.**

Am 11.11.02 (83,54 Monate nach Therapiebeginn) wurde bei der Patientin dann eine Hysterektomie durchgeführt.

Histologie: **Myohypertropher Uterus. Zystische Atrophie der Korpusschleimhaut, ausgeprägte Adenomyosis und mehrere sklerosierte Leiomyome des Uterus.**

Beispiel 5:

Patientin: N.E., geb. am 17.10.1934; Menopausenjahr: 1988

Mammakarzinom pT₃ pN₁ M₀

ER: 34 fmol/mg; PR: 83 fmol/mg

Primäre Ablatio und Axilladisektion am 08.08.90; postoperative Chemotherapie: NOSTE

Tamoxifen-Start: 11.01.1991; Dosis 30 mg/d

Tamoxifen-Ende: 26.02.1998; Therapiedauer: 85,58 Monate

1. Sonokontrolle am 05.07.93: Endometriumhöhe: 8,3 mm; Echostruktur etwas inhomogen.

⇒ Entschluss zur HSK und Abrasio am 07.07.93 (29,85 Monate nach Tamoxifenbeginn).

Histologie: **Kleine Korpusschleimhautfragmente mit unregelmäßiger Proliferation und fokaler sekretorischer Umwandlung.**

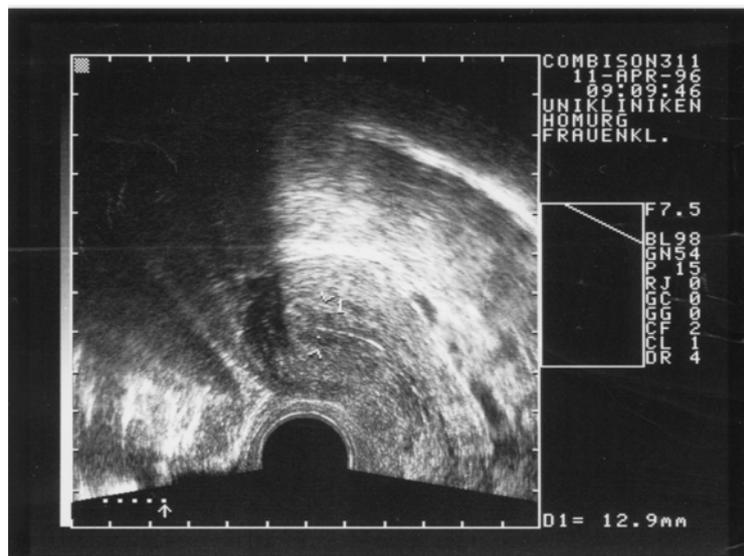
2. Sonokontrolle am 08.03.95: Endometriumhöhe 15,3 mm, zystisch aufgelockert.

⇒ Entschluss zur erneuten HSK und Abrasio am 15.03.95 (50,10 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: Korpusabradat mit Blut und Schleim und mehreren, teils polypös strukturierten Endometriumfragmenten mit z.T. zystisch erweiterten, weitgehend atrophen endometrialen Drüsen.

Nach weiteren Ultraschallkontrollen am 27.02.96 und am 11.04.96 mit erneuter Endometriumhyperplasie (12,0 und 12,9 mm) und bei bekanntem Uterus myomatosus erfolgte der Entschluss zur Hysterektomie (68,05 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: Regressiv verändertes, glandulär-zystisches Endometrium, Adenomyosis uteri und mehrere bis zu 8 cm große, überwiegend zellreiche, regressiv veränderte Leiomyome.



Beispiel 6:

Patientin: P.P., geb. am 24.04.1926; Menopausenjahr: 1979

Mammakarzinom pT₂ pN₁ M₀

ER: 124 fmol/mg; PR: 29 fmol/mg

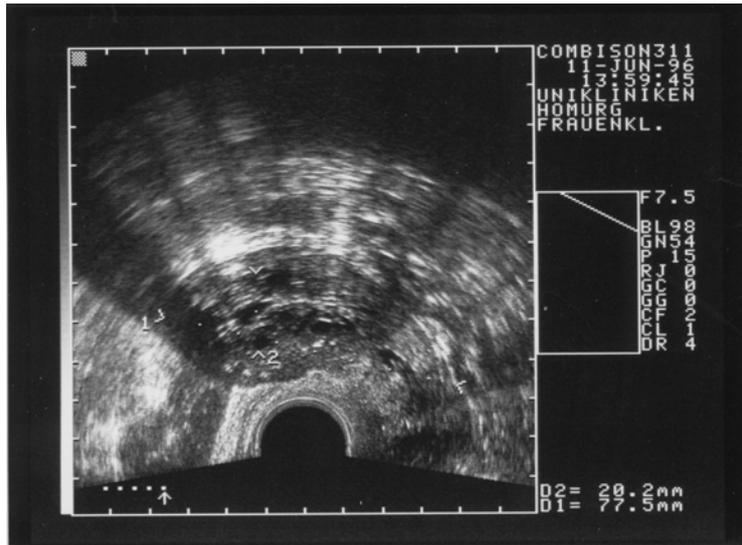
Segmentresektion und Axilladissektion am 22.09.95;

postoperative Radiatio und danach Chemotherapie: NOSTE

Tamoxifen-Start: 17.03.1996; Dosis 30 mg/d

Tamoxifen-Ende: 27.03.2001; Therapiedauer: 60,36 Monate

1. Sonokontrolle am 27.06.96: Endometriumhöhe 15,0 mm
2. Sonokontrolle am 24.09.96: Endometriumhöhe 22,8 mm, inhomogen-zystisch



Beispiel 13:

Patientin: B.R., geb. am 03.09.25; Menopausenjahr: 1974

Mammakarzinom pT₃ pN₂ M₀

ER: 65 fmol/mg PR: 12 fmol/mg

Primäre Ablatio und Axilladissektion am 04.09.90; postoperative Chemotherapie: NMC

Tamoxifen-Start: 22.02.1991; Dosis 30 mg/d

Tamoxifen-Ende: 15.05.1995; Therapiedauer: 50,73 Monate

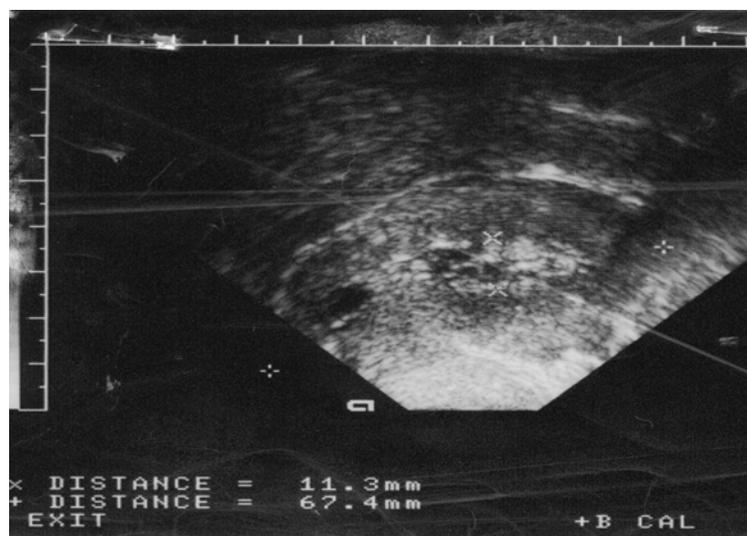
1. Sonokontrolle am 11.01.94: Endometriumhöhe 8,8 mm, inhomogen-zystisch

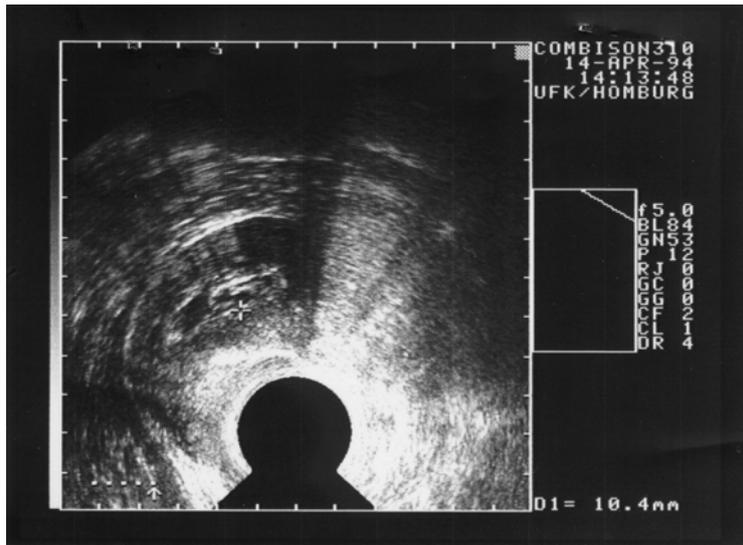
2. Sonokontrolle am 14.04.94: Endometriumhöhe 10,4 mm, inhomogen-zystisch

3. Sonokontrolle am 20.04.94: Endometriumhöhe 11,3 mm, inhomogen-zystisch

⇒ Entschluss zur HSK und Abrasio am 21.04.94 (37,94 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: [kein verwertbares Material erfasst.](#)





Beispiel 14:

Patientin: B.A., geb. am 15.02.37; Menopausenjahr: 1992

Mammakarzinom pT₃ pN₁ M₀

ER: 628 fmol/mg bzw. IRS 12 PR: 643 fmol/mg bzw. IRS 6

Primäre Ablatio und Axilladisektion am 10.02.92; postoperative Chemotherapie: NOSTE

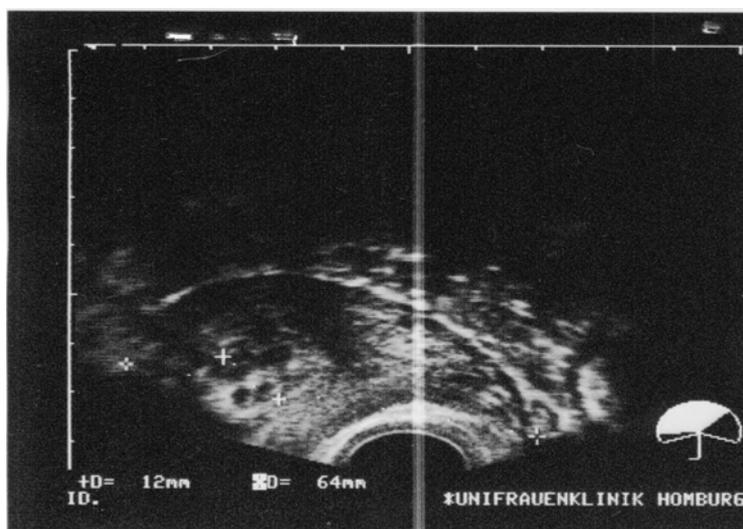
Tamoxifen-Start: 01.04.1993; Dosis 30 mg/d

Tamoxifen-Ende: 12.07.1994; Therapiedauer: 15,35 Monate

Sonokontrolle am 26.04.94: Endometriumhöhe 12,0 mm, inhomogen-zystisch

⇒ Entschluss zur HSK und Abrasio am 27.04.94 (12,85 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: Drüsiger Korpuschleimhautpolyp mit fibrosiertem Stroma und frischen Einblutungen.



Beispiel 15:

Patientin: R.G., geb. am 02.09.21; Menopausenjahr: 1971

Mammakarzinom pT₂ pN₀ M₀

ER: x PR: x

Segmentresektion und Axilladissektion am 15.03.89; postoperative Radiatio

Tamoxifen-Start: 19.03.1993; Dosis 30 mg/d

Tamoxifen-Ende: 18.03.1999; Therapiedauer: 72,00 Monate

1. Sonokontrolle am 12.08.93: Endometriumhöhe 11,6 mm, V.a. Polyp

⇒ Entschluss zur HSK und Abrasio am 02.09.93 (5,49 Monate nach Therapiebeginn).

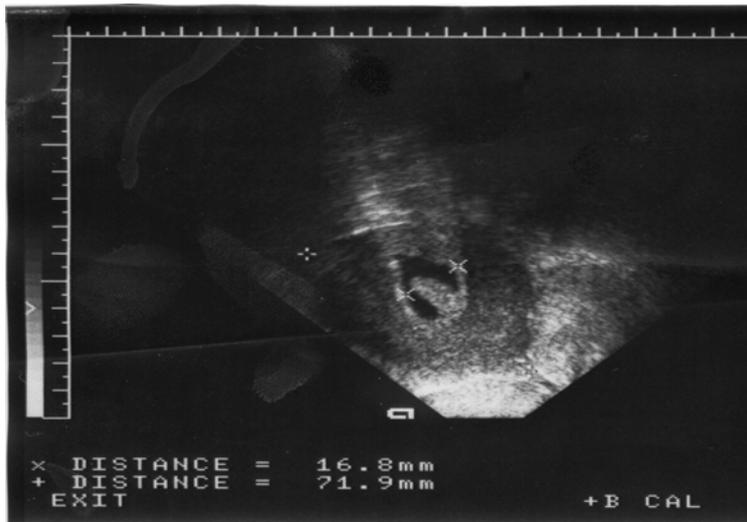
Histologie: **Glandulär-zystischer endometrialer Schleimhautpolyp.**

Weitere Sonokontrollen erfolgten am 24.04.94 (EH 13,6 mm), am 11.08.24 (EH 10,0 mm), am 20.02.96 (EH 16,8 mm) und am 10.02.98 (EH 12,3 mm)

⇒ erneuter Entschluss zur HSK und Abrasio am 23.02.98 (59,24 Monate nach Therapiebeginn).

Histologie: **Geringe glandulär-zystische Hyperplasie und spärliche Endometriumfragmente mit abortiver Sekretion.**





5. Diskussion

5.1. Allgemeines

Der synthetisch hergestellte, nichtsteroidale Östrogenantagonist Tamoxifen wird heute sowohl zur adjuvanten Therapie als auch zur Therapie des metastasierten Mammakarzinomes eingesetzt.

Eine mehrjährige Behandlung mit diesem Medikament führt zu einer signifikanten Verlängerung sowohl der rezidivfreien Zeit als auch des Gesamtüberlebens (EBCTCG, 1992 und 1998; CUENCA et al., 1996; FEIGE, 2001). Außerdem wird die Wahrscheinlichkeit, an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, um 47% gesenkt.

Allerdings kann Tamoxifen auch als partieller Östrogenagonist agieren und zu spezifischen Veränderungen u.a. am Vaginalepithel und am Uterusendometrium führen.

GOTTARDIS et al. (1988 und 1989) zeigten mittels Tierversuch, dass Tamoxifen am selben Organismus sowohl antiöstrogen als auch östrogen wirken kann, indem sie bei athymischen Mäusen, denen zuvor sowohl Anteile von menschlichen Mammakarzinomzellen als auch Anteile von menschlichen Endometriumkarzinomzellen implantiert wurden, durch Tamoxifen einen Wachstumsstillstand der Mammatumorzellen und eine Wachstumsstimulation der Endometriumtumorzellen erzielten.

5.2. Tamoxifen und Veränderungen der Vaginalzytologie

Bereits 1977 berichteten FERRAZZI et al. über einen deutlichen Anstieg des Karyopyknose-Indexes des Vaginalepithels postmenopausaler Brustkrebs-Patientinnen die mit Tamoxifen behandelt wurden - und zwar schon 30-45 Tage nach Therapiebeginn. Des Weiteren beobachteten sie, dass die Vaginalabstriche bereits zwei Monate nach Absetzen des Medikaments wieder atrophisch wurden.

Auch BOCCARDO et al. (1981) beobachteten diesen deutlichen Östrogeneffekt am Vaginalepithel postmenopausaler Brustkrebs-Patientinnen bereits vier Wochen nach Therapiebeginn. In einer 1994 veröffentlichten Studie von LATHI et al. wurden die zytologischen Vaginalabstriche und Endometriumbefunde von postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen mit und ohne Tamoxifentherapie verglichen. Hierbei zeigte sich sowohl ein deutlicher Östrogeneffekt am Vaginalepithel als auch am Endometrium der Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt

wurden. Eine Korrelation zwischen der Tamoxifen-Kumulativedosis bzw. der Therapiedauer und dem Grad der Veränderungen wurde dabei nicht festgestellt.

Spätere Studien u.a. von RAYTER et al. (1993), BERTOLISSI et al. (1998), FRIEDRICH et al. (1998) und ABADI et al. (2000) bestätigten die, am Vaginalepithel sehr schnell einsetzende, östrogene Wirkung von Tamoxifen auf den Maturitäts- und Karyopygnoseindex.

Auch in der vorliegenden Studie konnten signifikante Unterschiede in der Höhe des Maturitätsindexes zwischen den postmenopausalen Patientinnen der Tamoxifengruppe und den Patientinnen der Kontrollgruppe 1 (ohne Therapie) festgestellt werden. Die Tamoxifendosis und die Behandlungsdauer hatten - wie bei LATHI - keinen Einfluß auf die Höhe des Indexes.

Zytologische Abstriche, die ein Jahr nach Beendigung der Tamoxifentherapie und später entnommen wurden, zeigten ein deutlich atropheres Zellbild als zur Zeit der Therapie, die Maturitätsindizes waren wieder merklich gesunken.

5.2. Tamoxifen und Veränderungen am Endometrium

5.3.1. Polypen und Hyperplasien

Bei vielen postmenopausalen Frauen mit laufender Tamoxifentherapie bewirkt die östrogene Partialwirkung des Tamoxifen neben einer Vergrößerung und einer Gewichtszunahme des Uterus (CORLEY et al., 1992 und LATHI et al., 1993) auch eine Proliferation des Endometriums. Neben benignen Veränderungen wie der Entstehung von Adenomyosis, Endometriose und (submukösen) Fibromen (LE BOUEDEC et al., 1998; NEVEN et al., 1993 und 1998, LOVE et al., 1999) kommt es immer wieder zur Ausbildung von Hyperplasien und der am häufigsten vorkommenden Endometriumveränderungen unter einer Tamoxifentherapie – von Polypen (NEVEN et al., 1989; GAL et al., 1991; COHEN et al., 1992, 1993 und 1999; BISSET et al., 1994; ISMAIL, 1994; LATHI et al., 1994; KIMYA et al., 1994; POWLES, 1994; FOLK et al., 1995; CHENG et al., 1997; McGONIGLE et al., 1998; NEVEN und VERGOTE, 1998; FRIEDRICH et al., 1999; LOVE et al., 1999; RAMONDETTA et al., 1999), wobei die unter Tamoxifentherapie entstandenen Polypen vielfach besonders groß werden (NUOVO et al., 1989; LATHI et al., 1993; ISMAIL, 1994 und 1998) und histologisch eine Kombination von proliferativer Aktivität (zystisch-drüsige Erweiterung), abweichender Epitheldifferenzierung (Metaplasie) und fokaler, periglandulärer Stromaverdichtung (TIMMERMANN et al., 1997) aufweisen.

Sonographisch imponieren diese kleinzystisch-drüsigen Veränderungen wie ein löchriger, Schweizer Käse, weshalb man sie auch als „Schweizer-Käse-Polypen“ oder „Gruyère-Käse-Polypen“ bezeichnet (NEVEN et al., 1997; TIMMERMANN et al., 1997).

Die Entstehung von Zervix- aber vor allem von Korpusschleimhautpolypen ist die am häufigsten am Uterus beschriebene Nebenwirkung von Tamoxifen.

NEVEN et al. fanden 1989 bei der hysteroskopischen Untersuchung von 14 Tamoxifen-Patientinnen mit vaginaler Blutung eine signifikant höhere Rate an Endometriumhyperplasien und endometrialen und endozervikalen Polypen als in der Kontrollgruppe (42 Frauen mit vaginaler Blutung ohne Tamoxifentherapie).

Im Anschluss daran hysteroskopierte sie 29 Tamoxifenpatientinnen ohne Symptomatik. Auch hier fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (30 asymptotische Brustkrebspatientinnen ohne Tamoxifentherapie) eine deutlich höhere Anzahl von Polypen und Endometriumhyperplasien.

In einer weiteren hysteroskopischen Studie von 1990 berichteten NEVEN et al. über 16 Tamoxifen-Patientinnen, die über einen Zeitraum von 36 Monaten (je drei Mal) untersucht wurden. Es konnten vier Endometriumpolypen und ein Adenokarzinom diagnostiziert werden.

McGONIGLE et al. bestätigten mit ihrer Studie von 1996 das vermehrte Vorkommen von endozervikalen und endometrialen Polypen bei postmenopausalen Tamoxifen-Patientinnen.

Fünfzehn von 58 postmenopausalen Patientinnen (26%) entwickelten endozervikale und 17 Frauen (29%) endometriale Polypen. In der Kontrollgruppe (ohne Tamoxifen) lagen die Zahlen deutlich niedriger (7% und 18%). Bei prämenopausalen Frauen mit Tamoxifenbehandlung konnte hingegen kein gehäuftes Vorkommen von Polypen registriert werden.

In einer Studie von 1998 untersuchten McGONIGLE et al. 35 Tamoxifenpatientinnen mit einer Endometriumhöhe von ≥ 5 mm, und entdeckten bei 23 Frauen endometriale Polypen. Bei zehn Patientinnen wurde eine zystische Atrophie diagnostiziert. Insgesamt stellten sie fest, dass das Endometrium von Tamoxifenpatientinnen gemeinhin sonographisch höher und zystischer als bei der Normalbevölkerung aufgebaut ist.

Bei vielen Patientinnen finden sich neben den Polypen, gleichzeitig auch andere, bereits oben beschriebene Veränderungen, wie Hyperplasien, Endometriumproliferationen, Endometritiden (HULKA und HALL, 1992) und Karzinome, wobei einige Neoplasien auch in den Polypen zu finden waren (BERLIERE et al., 1998; RAMONDETTA et al., 1999).

Cohen et al. veröffentlichten 1999 eine Studie über 302 postmenopausale Mammakarzinom-Patientinnen mit Tamoxifentherapie, von denen 67 Frauen (22,2%) Endometriumpolypen entwickelten. In zwei dieser Polypen fanden sich Adenokarzinome.

Auch in unserer Studie war der am häufigsten aufgefundene histopathologische Befund ein Zervix- oder Korpuschleimhautpolyp (zusammen 34%), wobei die Polypen auch in der vorliegenden Arbeit oftmals mit anderen Veränderungen assoziiert waren. Lediglich drei der Polypen (17,6%) fielen durch eine vaginale Blutung auf, alle anderen waren asymptomatisch. In zwei Fällen (4%) ließ sich eine glandulär-zystische Hyperplasie und in drei weiteren Fällen (6%) ein polypös-zystisches Endometrium diagnostizieren. Eine karzinomatöse Entartung der Polypen lag in keinem einzigen Fall vor.

5.3.2. Karzinome

Die Entstehung von malignen Endometriumneoplasien unter Tamoxifeneinnahme ist in der Literatur vielfach beschrieben. Bei den meisten bösartigen Uterusneoplasien handelt es sich um Adenokarzinome (FORNANDER et al., 1989 und 1993; ATLANTE et al., 1990; GUSBERG, 1990; MALFETANO et al., 1990; NEVEN et al., 1990; COHEN et al., 1993; LATHI et al., 1993; SEOUD et al., 1993; ISMAIL, 1994), es wurden aber auch Adenosarkome/Karzinosarkome (BOCKLAGE et al., 1992; CLARKE, 1993; SEOUD et al., 1993; ISMAIL, 1994; SASCO et al., 1995; MC CLUGGAGE et al., 1997; FRIEDRICH et al., 1999), klarzellige Karzinome, serös-papilläre Karzinome (MAGRIPLES et al., 1993; DALLENBACH-HELLWEG et al., 1996 und 1998), Stromasarkome (BEER, 1995), Leiomyosarkome (MC CLUGGAGE et al., 1996) und mesodermale Mischtumore (ALTARAS et al., 1993) aufgefunden.

KILLAKEY et al. berichteten 1985 erstmals über die Entstehung von drei Endometriumkarzinomen bei Patientinnen, die sich aufgrund eines Mammakarzinomes einer Tamoxifentherapie unterzogen hatten.

Eine schwedische Studiengruppe unter Leitung von HARDELL veröffentlichte drei Jahre später einen Bericht über 11 Mammakarzinom-Patientinnen mit Tamoxifentherapie, die sekundär ein Endometriumkarzinom entwickelten. Ein Teil dieser Patientinnen hatte außerdem eine Radiomenolyse zur Mammakarzinomtherapie erhalten. Die Tamoxifendosis betrug 40 mg/Tag. Er stellte fest, dass das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, unter

Tamoxifentherapie höher war als in der Kontrollgruppe. Des Weiteren bemerkte er, dass die Kombination von Radiotherapie und Tamoxifen ein noch höheres Risiko in sich barg (HARDELL, 1988 und 1990).

1989 fanden FORNANDER et al. in der ersten randomisierten Studie (1846 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom, davon 931 Patientinnen im Tamoxifen-Arm der Studie) zum Zusammenhang zwischen einer Tamoxifentherapie und der Entstehung von Endometriumkarzinomen bei Tamoxifenpatientinnen ein 6,4-fach höheres relatives Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinomes als in der Kontrollgruppe. Die tägliche Tamoxifendosis lag auch hier bei 40 mg pro Tag.

Vier Jahre später veröffentlichten SEOUD et al. einen Bericht über vier Tamoxifen-Patientinnen, die im Verlauf ihrer Behandlung eine maligne Uterusneoplasie entwickelten. Es handelte sich dabei um drei Adenokarzinome und um ein Karzinosarkom (Müllerscher Mischtumour).

Die zweite große prospektive Studie mit insgesamt 4063 Patientinnen (NSABP B-14 von FISHER et al., 1994) ergab für Tamoxifen-Patientinnen ein relatives Risiko von 7,5 bzgl. der Entwicklung eines Endometriumkarzinomes und eine jährliche Erkrankungsrate - in den ersten 5 Behandlungsjahren - von 1,2/1000 Patientenjahren. Hier lag die Tamoxifendosis bei 20 mg/Tag.

RUTQUIST et al. (1995) fanden in einer Follow-up Studie mit 2729 Frauen heraus, dass Endometriumkarzinome in der Tamoxifengruppe (Einnahme von 40 mg/Tag über einen Zeitraum von zwei Jahren) 4,1 mal häufiger vorkamen.

VAN LEEUWEN et al. (1994) recherchierten im Krebsregister der Niederlande 98 Frauen, welche frühestens drei Monate nach Diagnose eines Mammakarzinomes an einem Endometriumkarzinom erkrankten. 24% dieser Frauen waren mit Tamoxifen behandelt worden.

Das relative Risiko für Patientinnen, die jemals mit Tamoxifen therapiert wurden, betrug 1,3 im Vergleich zu nicht behandelten Frauen. Wurde dabei das Medikament länger als zwei Jahre eingenommen, war das Risiko, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, 2,3 Mal so hoch wie im Kontrollkollektiv und bei einer Einnahme von über fünf Jahren stieg es auf 3,0 an.

HANN et al. (1997) konstatierten eine zunehmende Endometriumhöhe mit andauernder Therapielänge und entdeckten nach sechs Jahren Tamoxifeneinnahme zwei Endometriumkarzinome.

In einer Fall-Kontroll-Studie von 1998 eruierten MIGNOTTE et al. ein 4,9 Mal höheres Risiko zur Entstehung von Endometriumkarzinomen für Tamoxifen-Patientinnen. Des Weiteren stellten sie eine Risikosteigerung mit zunehmender Länge der Behandlung bzw. steigender

Kumulativdosis fest. Sie fanden zusätzlich heraus, dass eine Radiatio des kleinen Beckens per se die Wahrscheinlichkeit einer Endometriumkarzinomentwicklung um den Faktor 7,1 erhöht. Ein Jahr später beschrieben SEOUD et al., nach Durchführung einer prospektiven Verlaufsstudie, in der 67 Mammakarzinom-Patientinnen mit Tamoxifentherapie mittels vaginaler Untersuchung, Vaginalzytologie, Vaginalsonographie und Endometriumbiopsie kontrolliert wurden, die Entstehung von u.a. sieben Endometriumpolypen und einem Endometriumkarzinom.

Für tamoxifenbehandelte postmenopausale Mammakarzinom-Patientinnen, besteht laut Literatur ein 1,3 bis 7,5 Mal höheres Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, als für Frauen der Normalbevölkerung bzw. nicht mit Tamoxifen behandelte Mammakarzinom-Patientinnen. Den Veröffentlichungen zufolge steigt das Risiko mit zunehmender Dauer der Einnahme bzw. mit steigender Kumulativdosis an.

Einige Autoren berichten über das Auftreten von aggressiveren Tumoren mit schlechterer Prognose (MALFETANO et al., 1990; MAGRIPILES et al., 1993), andere schildern ein gehäuftes Auftreten von Karzinomen, die sich deutlich von den unter östrogenen Stimulation entstehenden endometrioiden Karzinomen unterscheiden und machen die antiöstrogene Komponente des Tamoxifen dafür verantwortlich (DALLENBACH-HELLWEG et al., 1996 und 1998). In allen anderen Studien ließ sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. des histologischen Typs von Endometriumkarzinomen zwischen Patientinnen mit und Patientinnen ohne Tamoxifentherapie feststellen.

In der vorliegenden Studie kam es in der Tamoxifengruppe lediglich zur Entwicklung einer einzigen malignen Uterusneoplasie, und zwar zur Ausbildung eines Adenokarzinomes des Endometriums. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (durch Auftreten einer vaginalen Blutung) betrug die Dauer der Tamoxifentherapie 92,12 Monate, die tägliche Einnahmedosis lag bei 30mg.

Der sehr lange Einnahmezeitraum bis zur Entstehung der Neoplasie legt die Vermutung nahe, dass hierbei ein Zusammenhang zwischen der Entstehung des Karzinomes und der Kumulativdosis bestehen könnte; aufgrund der relativ kleinen Studiengruppe und des Auftretens nur eines einzigen Karzinoms, lässt sich die Vermutung aber nicht verifizieren.

5.4. Vaginalsonographische Befunde und histopathologische Ergebnisse

Eine der wichtigsten Methoden zur Überwachung des Endometriums sind regelmäßige endovaginale Ultraschallkontrollen (LATHI et al., 1993). Denn außer der Beurteilung der Endometriumhöhe können auch die Echogenität des Endometriums und der Übergang zum Myometrium begutachtet werden. Aufgrund der einfachen Handhabung und der nicht invasiven Technik hat diese Untersuchungsmethode daher auch bei den Patientinnen eine sehr hohe Akzeptanz (NASRI et al., 1991).

Das normale Endometriumecho postmenopausaler Patientinnen zeigt eine schmale echogene Linie die unterhalb einer Grenze von 5mm Höhe liegt. Bei postmenopausalen Tamoxifenpatientinnen befindet sich die gemessene Höhe des Endometriumechos oftmals über dieser Grenze (z.B. 1999 bei LOVE et al. bei 38 mm) und es stellt sich das typische Bild eines inhomogenen Endometriums mit multiplen zystischen Bereichen - wie bei einem Schweizer Käse (swiss cheese endometrium oder Gruyère cheese endometrium) dar. Dieses Phänomen wird - von wenigen Ausnahmen abgesehen (NAHARI et al., 1999) - praktisch von allen, sich mit dem Thema befassenden, Autoren beschrieben. Einige konnten zusätzlich auch eine Längen- und Volumenvergrößerung des Uterus nachweisen (LATHI et al., 1993).

Sowohl durch die Ultraschall-Untersuchungen als auch durch die Ergebnisse der histologischen Analysen der Abradate konnten in der vorliegenden Studie diese kleinzystischen „swiss-cheese“-Veränderungen des Endometriums bestätigt werden.

Auffällig bei der Ultraschall-Verlaufskontrolle von Tamoxifen-Patientinnen ist die Rate an falsch-positiven Befunden; d.h. dass bei Frauen mit einer sonographisch festgestellten Endometriumhyperplasie oftmals histologisch kein entsprechendes Korrelat gefunden werden konnte (COHEN et al., 1993; CHENG et al., 1997).

BORNSTEIN et al. (1994) fanden in einer Gruppe mit 22 Tamoxifen-Patientinnen sieben Frauen mit vaginaler Blutung und 15 Patientinnen ohne Symptomatik. Alle 15 asymptomatischen Patientinnen wiesen eine sonographische Endometriumhöhe von 10-15 mm auf. Bei einigen dieser Frauen sah man zystische Formationen, bei anderen stellte sich eine intrakavitäre Flüssigkeitsansammlung dar. Allerdings brachte die konsekutive Abrasio keine pathologischen Befunde hervor, teilweise war sogar überhaupt kein adäquates Material zu gewinnen. TOURAINE et al. (1995) präsentierten eine Studie mit 20 sonographisch auffälligen Patientinnen, bei der die anschließende Hysteroskopie ein glattes, weißes und glänzendes Endo-

metrium mit einigen, verstreuten Unebenheiten aufzeigte. Histologisch lag ein dichtes, kollagenreiches Stroma mit großen ödematösen Bereichen vor.

Dieses Zusammenspiel von multiplen zystisch-dilatierten Drüsen und fibrösem, ödematös aufgelockerten Stroma wird auch als glandulär-zystische Atrophie (NEVEN et al.; 1998 und ASCHER et al., 2000) bzw. als pseudopolypöses glandulo-zystisches Endometrium (NEVEN et al.; 1998) oder als pseudoendometriale Hyperplasie (OBWEGESER et al., 1997) bezeichnet.

1996 veröffentlichten CECCHINI et al. eine Studie, bei welcher der histologische Befund von 108 auffälligen Sonographiebefunden (Endometrium > 5mm) in 106 Fällen ein normales oder atrophes Endometrium ergab. Lediglich in zwei Fällen lag wirklich ein pathologischer Befund (ein Endometriumkarzinom und eine Hyperplasie) vor. LOVE et al. (1999) beschrieben eine Falsch-Positiv-Rate von 46%. Von 134 sonographisch auffälligen Patientinnen hatten 61 in der anschließenden Hysteroskopie ein atrophisches Endometrium. STRAUSS et al. (2000) berichteten über eine Rate von 18% falsch-positiver Sonographiebefunde, wobei sie die Ultraschall-cut-off-Grenze zur Durchführung invasiver Maßnahmen erst bei 10mm ansetzten.

Eine Hypothese für das Vorliegen dieser falsch-positiven Befunde ist, dass sich das Stroma ödematös verändert und somit der Eindruck einer Endometriumhyperplasie entsteht, die in Wirklichkeit gar nicht vorliegt (CORLEY et al., 1992; BORNSTEIN et al., 1994).

Auch ANTEBY et al. (1992) haben dieses Ultraschallphänomen in einer Fallvorstellung von vier Patientinnen beschrieben, bei denen histologisch lediglich ein atrophes Endometrium diagnostiziert werden konnte. In einem 1995 veröffentlichten Leserbrief berichteten die Autoren, dass sie dieses Phänomen der „pseudoendometrialen Hyperplasie“ sogar bei fast 90% der mit Tamoxifen behandelten Frauen vorgefunden haben.

COHEN et al. (1994) konnten in einer Querschnittsstudie nur bei 22 von 76 Patientinnen mit sonographisch erhöhten Endometriumbefunden Endometriumgewebe gewinnen. Sie empfehlen daher regelmäßige Ultraschallkontrollen und bei einer sonographischen Endometriumerhöhung die konsekutive Durchführung einer Hysteroskopie und Abrasio.

GOLDSTEIN et al. (1994) schilderten irreguläre, adenomyomatös-ähnliche Ultraschallaufhellungen, die im proximalen Myometrium lokalisiert waren.

ISMAIL berichtete 1994 und 1998, dass die Polypen von Tamoxifen-Patientinnen zystisch aufgeweitete Drüsen mit fleckiger periglandulärer Stromaverdichtung aufwiesen und von reichlich fibrotischem Bindegewebe umgeben waren. Auch MOURITS et al. (1999 und 2000) fanden bei der histologischen Untersuchung von Polypen zystisch aufgeweitete Drüsen mit

periglandulärer Stromaverdichtung, während das darüberliegende Epithel völlig atrophisch war.

Viele Autoren (u.a. DE MUYLDER et al., 1991; FORNANDER et al., 1993; UZIELY et al., 1993; ISMAIL, 1994; JAIYESIMI et al.; 1995; ROBINSON et al., 1995; ACOG, 1996; HANN et al., 1997; MIGNOTTE et al., 1998; RAGAZ und COLDMAN, 1998; NEVEN und VERGOTE, 1998; VAN LEEUWEN et al., 1998; BERNSTEIN et al., 1999 und LOVE et al., 1999) konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Einnahmedauer und der Endometriumhöhe konstatieren. Eine Korrelation zwischen der Endometriumhöhe und spezifischen histopathologischen Befunden konnte allerdings nicht festgestellt werden (UZIELY et al., 1993; SEOUD et al., 1999).

NASRI et al. (1989) und COHEN et al. (1994) berichten, dass bei einer sonographischen Endometriumhöhe $\leq 5\text{mm}$ allerdings keine pathologischen Histologiebefunde zu erwarten seien. GRANBERG et al. (1991) untersuchten ein Kollektiv von 205 Patientinnen mit Postmenopausenblutung und stellten dabei fest, dass sich bei einer Endometriumhöhe von $\leq 8\text{mm}$ im Kollektiv keine Patientin mit einem karzinomatösem Befund und bei einem Endometrium von $< 6\text{mm}$ sich histologisch kein pathologischer Befund eruieren ließ.

CHENG et al. (1997) konnten bei einer sonographischen Endometriumhöhe von $< 9\text{mm}$ kein histopathologisches Korrelat auffinden und SUH-BURGMANN und GOODMAN (1999) fanden in der Literaturübersicht bzgl. dieses Themas keinen einzigen Fall, bei dem es bei einer Endometriumhöhe von $\leq 8\text{mm}$ zu der Ausbildung eines Endometriumkarzinomes kam. SEOUD et al. schilderten 1999 jedoch den Fall eines Endometriumkarzinomes bei einer sonographisch gemessenen Endometriumhöhe von nur 3mm .

Demgegenüber berichteten KEDAR et al. (1994), dass man bei einer sonographischen Endometriumhöhe $\geq 8\text{mm}$ zu 100% zumindest atypische Hyperplasien oder Polypen vorfindet, wobei sich sowohl in der Literatur, als auch in dem vorliegenden Patientengut genügend Beispiele finden lassen, die diese Aussage widerlegen.

5.5. Screening-Methoden

Fakt ist, dass es unter der Therapie mit Tamoxifen zur Ausbildung von pathologischen Veränderungen des Endometriums, bis hin zur Karzinombildung, kommen kann.

Zur rechtzeitigen Diagnose dieser Pathologien sollten die Patientinnen daher regelmäßigen Screening-Untersuchungen unterzogen werden.

Die am häufigsten genannten Überwachungsmethoden sind vaginale Untersuchung, Vaginalsonographie, Sonohysterographie, Hysteroskopie, Endometriumbiopsie und Abrasio. Weitere genannte Verfahren sind die Dopplersonographie, die Kernspintomographie und die Durchführung zytologischer Untersuchungen (CUENCA et al., 1996 und MATHELIN et al., 1998).

Es stellt sich dabei immer wieder die Frage, welche Screening-Untersuchungen am besten geeignet sind (ASSIKIS et al., 1996; SHEPHERD und CHAN, 1998).

Regelmäßige vaginalsonographische Untersuchungen werden von einer Vielzahl der Autoren (u.a. UGWUMADU, 1993; UZIELY et al., 1993; AMY und LIEDEKERKE, 1995; RAGETH, BRONZ und GRANBERG, 1995; OLADIPO, 1995; PLOURDE und SCOTT, 1995; ACOG, 1996; NEVEN und VERGOTE, 1998; VERGOTE et al., 1998; BARAKAT, 1999) vorgeschlagen. Diese sollten in jährlichen, nach DEGENHART (1996) sogar in halbjährlichen Abständen, durchgeführt werden. Nach FRIEDMAN et al. (1994) und OBWEGESER et al. (1997) sind sie ein effektives Mittel zur Verlaufskontrolle von postmenopausalen Tamoxifen-Patientinnen.

Vaginalsonographie-Untersuchungen sind einfach und recht schnell durchzuführen, relativ kostengünstig und werden wegen ihrer schmerzfreien Durchführbarkeit auch von den Patientinnen gut akzeptiert. Bezüglich der Sensitivität und der Spezifität gibt es unterschiedliche Ansichten.

TRESORO et al. (1999) berichteten in ihrer Studie über eine 84%ige Sensitivität bzgl. des Entdeckens von Endometriumveränderungen. COHEN et al. (1993 und 1995) beschrieben diesbezüglich sogar eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 96%. Allerdings konnten sie in einer Querschnittstudie von 1994 nur bei 22 von 76 Patientinnen mit sonographisch erhöhten Endometriumbefunden auch tatsächlich Endometriumgewebe gewinnen.

Insofern scheinen die oben genannten Zahlen eher fragwürdig. Gleicher Meinung war auch Patrick NEVEN (1994) der, in einem Leserbrief, seine Zweifel bzgl. der von Cohen veröffentlichten Zahlen anmeldete. Er findet die Transvaginalsonographie als nicht sehr zuverlässig, da

sowohl bei einem schmalen Schallecho ein kleiner pathologischer Befund übersehen werden kann, als auch ein hoch aufgebautes Endometrium durchaus ohne pathologisches Korrelat sein kann. Ähnlicher Ansicht sind auch HULKA und HALL (1992). Deshalb sind auch LOVE et al. (1999) der Auffassung, dass die Vaginalsonographie aufgrund der hohen, meist falsch-positiven Ergebnisse, keine geeignete Screening-Methode sei.

DE MUYLDER et al. (1991 und 1998) und NEVEN et al. (1989, 1990, 1993, 1995 und 1998) präferieren zur Überwachung der Tamoxifen-Patientinnen die Routine-Durchführung von Hysteroskopien, da diese genauere Aussagen über die wirkliche Endometriumhöhe machen würden. Von 46 Frauen einer Studie von 1991 (DE MUYLDER et al.) wiesen 50% der hysteroskopierten Frauen ein unauffälliges Cavum auf, 28% hatten endometriale oder endozervikale Polypen, 17% eine lokale oder diffuse Hyperplasie und 4% ein Neoplasma.

In einem Bericht von 1998 beschreiben die Autoren nochmals das typische hysteroskopische Erscheinungsbild der glandulo-zystischen Atrophie: eine glatte, weiße, aber hypervaskularisierte Endometriumschicht mit vielen verstreuten Erhebungen.

Auch VAN BELLE et al. (1998) ziehen die Hysteroskopie der Transvaginalsonographie vor, da mit ihr eine pseudoendometriale Hyperplasie mit atrophem Endometrium und glandulo-zystischen Veränderungen im Stroma von echten Endometriumveränderungen, z.B. glandulo-zystischen Polypen unterschieden werden kann.

ASSIKIS et al. beschrieben 1996 die Hysteroskopie als zuverlässige diagnostische Methode, da man mit ihr einen direkten Einblick ins Uteruskavum habe und somit leichter und gezielter Proben entnehmen könne.

Zur Unterscheidung einer, entweder durch Polypen, durch glandulär-zystische oder adenomatöse Hyperplasie oder durch Endometriumkarzinome hervorgerufenen, echten Endometriumhyperplasie von einer pseudoendometrialen Hyperplasie empfehlen ALEEM und PREDNANIC (1995) die Anwendung der Farbdopplersonographie, da hierbei das avaskuläre atrophische Endometrium deutlich vom reichlich vaskularisierten Endometrium bei Vorliegen von Polypen und Karzinomen unterschieden werden könne.

KEDAR et al. (1994) untersuchten den Blutfluss der uterinen Gefäße von Tamoxifen-Patientinnen und stellten sowohl einen erniedrigten Pulsatilitätsindex als auch einen erniedrigten Resistance-Index fest. Ein verminderter Pulsatilitätsindex konnte 1995 auch von GRANBERG et al. ermittelt werden.

GOLDSTEIN et al. (1994 und 1995), ACHIRON et al. (1995), NEELE et al. (1998) und MOURITS et al. (1999) schlagen die Anwendung der Sonohysterographie vor, bei der das Uteruskavum während des Ultraschalls mit einer Kochsalzlösung aufgefüllt wird. ACHIRON et al. berichten über acht Patientinnen, bei denen vorher okkulte Polypen durch die Sonohysterographie frei flottierend im Cavum uteri augenscheinlich gemacht wurden. NEELE et al. (1998) fanden bei einem Vergleich zwischen Vaginalsonographie und Sonohysterographie mittels Sonohysterographie Endometriumveränderungen bei 24 (Gesamtkollektiv = 147 Frauen) vaginalsonographisch unauffälligen Frauen vor.

Auch FRANCHI et al. (1998), McGONIGLE et al. (1998) und TRESORO et al. (1999) sind der Ansicht, dass mittels Sonohysterographie die Aussagekraft der Screening-Untersuchung deutlich zunimmt.

ASCHER et al. (2000) schlagen vor der Einleitung invasiver Maßnahmen, wie z.B. einer Probenentnahme oder einer Abrasio, eine Abklärung mittels MRT vor. In einer von ihm geleiteten Studie, bei der die Ergebnisse von MRT und Vaginalsonographie verglichen wurden, korrelierten die Ergebnisse der MRT-Untersuchungen und die der histopathologischen Befunde bezüglich der Sensitivität zu 100% und der Spezifität zu 76,2%.

Ein Autor (MATHELIN et al.; 1998) schlägt sogar zur Überwachung die Durchführung von zytologischen Endometriumuntersuchungen vor.

Im Februar 1996 veröffentlichte das American College of Obstetricians and Gynecologists folgende Liste mit Empfehlungen für die Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen mit Tamoxifentherapie:

- Frauen mit Brustkrebs sollten jährlichen gynäkologischen Untersuchungen, einschließlich Pap-Tests, bimanueller vaginaler und rektaler Palpationen unterzogen werden.
- Jede ungewöhnliche Blutung, einschließlich blutigem Ausfluss und Zwischenblutungen oder sonstige gynäkologische Symptome sollten einer genauen Prüfung unterzogen werden. Blutungen jeglicher Art sollten mittels Entnahme einer Biopsie abgeklärt werden.
- Niedergelassene sollten sich der zunehmenden Inzidenz von malignen Endometriumveränderungen bewusst sein. Die Art der Screening-Methoden und diagnostischen Tests bleiben dabei dem jeweiligen Gynäkologen überlassen.
- Bei Ausbildung einer atypischen Hyperplasie sollte Tamoxifen sofort abgesetzt und innerhalb eines angemessenen Zeitraumes eine Abrasio oder eine andere geeignete Methode durchgeführt werden.

- Falls die Tamoxifentherapie fortgesetzt werden muss, sollte bei Frauen mit atypischer Endometriumhyperplasie eine Hysterektomie erfolgen.
- Nach Hysterektomie aufgrund eines Endometriumkarzinomes kann die Tamoxifentherapie nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt wieder aufgenommen werden.

Dem Wunsch bzw. der Empfehlung mancher Autoren nach Standardisierung der Untersuchungen zur Verlaufskontrolle von Tamoxifen-Patientinnen (INGLE, 1994; ALTHUIS et al., 2000) wurde bisher nicht entsprochen. Hinsichtlich des weiteren Vorgehens bei Vorhandensein eines auffälligen Ultraschallbefundes gibt es daher noch keine verbindlichen Richtlinien, so dass individuell entschieden wird, welche weiteren Maßnahmen getroffen werden.

Viele Autoren empfehlen zur Abklärung einer sonographisch gemessenen Endometriumhöhe von $\geq 8\text{mm}$ oder - wie oben erwähnt - bei Auftreten von vaginalen Blutungen eine histologische Abklärung (RAGETH, BRONZ und GRANBERG, 1995). Aufgrund der häufig vorkommenden „pseudozystischen Veränderungen“ wird von DEGENHARDT (1996) diese Grenze allerdings erst ab 12mm gesetzt.

Um ein Verbleiben von intrauterinen Pathologien (z.B. Polypen) zu vermeiden, rät er, wie auch VERGOTE et al. (1998) und COHEN et al. (1999), vor einer Abrasio zur Durchführung einer Sonohysterographie oder einer Hysteroskopie, da man erst dann deutlichere Aussagen über das Vorhandensein von Veränderungen machen kann. Dieser Meinung schließt sich auch HACKELÖER (1996) an.

Bei Vorliegen von sonographischen Endometriumhyperplasien wurden die Patientinnen unseres Kollektives zunächst engmaschig überwacht und gegebenenfalls einer Hysteroskopie mit anschließender Abrasio zugeführt.

Bei 12% der operierten Frauen lag ein atrophes Endometrium vor, bei 8% ein zystisch-atrophes Endometrium und bei 50% der Untersuchungen erhielten wir einen pathologischen Endometriumbefund (glandulär-zystische Hyperplasie, polypös-zystische Hyperplasie, Zervix- und Korpusschleimhautpolypen, polypös-hyperplastische Zervixschleimhaut, glandulär-zervicale Hyperplasie, Adenokarzinom des Endometriums).

In 40% der Fälle wurde durch die Vaginalsonographie falsch-positive Befunde erhoben, d.h. die konsekutive Hysteroskopie und Abrasio ergab keinen pathologischen Endometriumbefund, in 24% der Fälle war das Endometrium sogar so atroph, dass kein verwertbares Material

bzw. kein Endometrium erfasst werden konnte. Ein Mal (2%) fanden sich bei einer Hysterektomie und Adnektomie Mammakarzinom-Metastasen in den Ovarien.

Da nicht alle Patientinnen routinemäßig abradiert wurden, liegen über die Höhe der falsch-negativen Ultraschalluntersuchungen keine Werte vor.

Da das Auftreten von Endometriumkarzinomen auch noch Jahre nach der Beendigung der Tamoxifentherapie erfolgen kann (RAGETH et al., 1995; SASCO et al., 1995), sollten (sonographischen) Kontroll-Untersuchungen bis zu einem Zeitraum von zehn Jahren nach Absetzen des Medikamentes erfolgen.

Allerdings scheinen regelmäßige Routineuntersuchungen des Uterus bei Tamoxifenpatientinnen, trotz der Empfehlungen der ACOG, noch immer nicht Standard zu sein, da - nach einer Studie von ALTHUIS et al. (2000) - zwar weit über 90% der Tamoxifen therapierten Mammakarzinom-Patientinnen an der Brust untersucht (98% jährliche Mammographien und 99% klinische Brustuntersuchungen), aber 38% der Frauen keiner gynäkologischen Untersuchung zugeführt wurden.

5.6. Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich feststellen, dass es bei postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden, sowohl zu einer Veränderung der Vaginalzytologie - im Sinne eines Anstieges des Maturitätsindex - als auch zu Veränderungen des Endometriums mit einer Zunahme des Auftretens von proliferativen und neoplastischen Erkrankungen kam.

Bei den meisten unter Tamoxifen entstandenen Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut handelt es sich um benigne Polypen aber auch die Inzidenz von malignen Endometriumneoplasien ist erhöht. Das relative Risiko zur Ausbildung eines Endometriumkarzinomes liegt dabei zwischen 1,3 und 7,5 (DANIEL et al., 1996). Durchschnittlich ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit etwa zwei- bis dreimal so hoch wie bei Frauen einer entsprechenden Kontrollpopulation. Diese scheint dosis- und zeitabhängig zu sein, d.h. je höher die Dosis und je länger die Einnahme, desto wahrscheinlicher wird die Entstehung eines Endometriumkarzinomes, wobei die diesbezüglichen Risiken deutlich geringer sind, als die Vorteile die man durch die Tamoxifentherapie hinsichtlich des Mammakarzinomes erfährt (BISSET et al., 1994; POWLES und HICKISH, 1995; COURT, 1996).

Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Histologie und Prognose der unter Tamoxifen entstandenen Endometriumkarzinome scheinen sich nicht von den tamoxifenunabhängigen Endometriumkarzinomen zu unterscheiden (FORNANDER et al., 1993; FISHER et al., 1994; BARAKAT et al., 1994, 1998 u. 1999; ASSIKIS und JORDAN, 1996; STEARNS und GELMAN, 1998; KATASE et al., 1998). Nichtsdestotrotz berichten einige Autoren von fortgeschritteneren Stadien, höheren Gradings und somit ungünstigeren Prognosen (MALFETANO, 1990; MAGRIPILES et al., 1993; McAULIFFE und FOLEY, 1993; VAN HOOFF, 1998).

Da die Mehrzahl der Studien und Fallberichte keine ungünstigeren Verläufe der unter Tamoxifen entstandenen Endometriumkarzinome feststellen konnte, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es sich bei den oben beschriebenen Fällen eher um Ausnahmen handelt, die in keinem kausalen Zusammenhang zur Einnahme des Medikamentes stehen.

Vergessen darf man allerdings auch nicht, dass Mammakarzinompatientinnen per se ein 1,7 bis 2,4-fach höheres Risiko haben, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, da beide Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren besitzen (ASSIKIS und JORDAN, 1996; CHENG et al., 1997; MORGAN, 1997; NEVEN et al., 1998; SASCO, 1998; SEOUD et al., 1999). Durch eine zusätzliche hormonelle Therapie des Mammakarzinomes, z.B. mit Tamoxifen, kann dieses Risiko nochmals erhöht werden (HOOVER et al., 1976).

Außerdem stellt sich die Frage, ob das vermehrte Auffinden von Endometriumphathologien (einschließlich Karzinomen) bei Tamoxifenpatienten nicht auch auf eine intensivere und regelmäßige Kontrolle dieser Frauen zurückzuführen ist, so dass in diesem Patientenkollektiv Pathologien bzw. Karzinome gefunden werden, die sonst noch über viele Jahre okkult geblieben wären (FRIEDL und JORDAN, 1994; MORGAN, 1997; JORDAN, 1998; VAN HOOFF, 1998) So fanden BERLIERE et al. (1998) mittels Ultraschall, Hysteroskopie und Endometriumbiopsie heraus, dass 17,4% der Frauen in ihrem Patientengut schon vor Beginn der Tamoxifeneinnahme asymptotische Endometriumveränderungen aufwiesen, inklusive einer atypischen Hyperplasie und eines Adenocarcinoma in situ.

Zum Ausschluss bereits präexistierender Uteruspathologien sollten die designierten Tamoxifen-Patienten vor Beginn der Therapie unbedingt gynäkologisch untersucht werden (FRIEDL und JORDAN, 1994; BERLIERE et al., 1998).

Ein Phänomen der Tamoxifenbehandlung ist die Diskrepanz zwischen den, oft extrem hohen und kleinzystisch erscheinenden, vaginalsonographisch gemessenen Endometriumhöhen und den histopathologischen Ergebnissen, die häufig in keiner Korrelation zueinander stehen. Ursächlich hierfür sind sogenannte subendometriale Stromaödeme bzw. pseudoendometriale

Hyperplasien, eine Kombination von multiplen, kleinen, zystisch-dilatierten Drüsen und einem fibrösem, ödematös aufgelockerten Stroma. Die daraus entstandenen falsch-positiven Ultraschallbefunde führten zu der Frage, ob die Durchführung regelmäßiger Sonographiekontrollen zur Überwachung von Tamoxifen-Patientinnen ausreicht, oder ob zusätzliche Maßnahmen zur Routinekontrolle sinnvoll wären.

Als Schlussfolgerung bleibt festzuhalten, dass mit Tamoxifen behandelte Mammakarzinom-Patientinnen bis zu einem Zeitraum von zehn Jahren nach Therapie-Ende, jährlichen gynäkologischen Untersuchungen zugeführt werden sollten. Diese sollten eine bimanuelle vaginale und eine rektale Palpation, eine Entnahme eines zytologischen Abstriches (nach Papanicolaou) und die Durchführung einer Vaginalsonographie beinhalten.

Bei auffälligen sonographischen Befunden sollte im Anschluss eine Hysteroskopie und gegebenenfalls eine Abrasio erfolgen, damit bei entsprechenden histopathologischen Veränderungen des Endometriums die erforderlichen weiteren Maßnahmen zur Verhinderung eines infiltrierenden Wachstums getroffen werden können.

Trotz der hier ausgiebig diskutierten negativen Eigenschaften von Tamoxifen darf man nicht vergessen, dass der vielfach bewiesene Nutzen einer Tamoxifenbehandlung durch eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit und des Gesamtüberlebens gegenüber den Risiken bei weitem überwiegt.

6. Literaturverzeichnis

1. ABADI, M.A.
BARAKAT, R.R.
SAIGO, P.E. Effects of tamoxifen on cervovaginal smears from patients with breast cancer. *Acta-Cytol.*, 44 (2), 141-146, 2000
2. ACHIRON, R.
LIPITZ, S.
SIVAN, E.
GOLDENBERG, M.
MISHIACH, S. Sonohysterography for ultrasonographic evaluation of tamoxifen-associated cystic thickened endometrium. *J-Ultrasound-Med.*, 14 (9), 685-688, 1995
3. ALEEM, F.A.
PREDANIC, M. Endometrial changes in patients on tamoxifen (Reply to a letter of P. Neven). *Lancet*, 346, 1292-1293, 1995
4. ALTARAS, M.M.
AVIRAM, R.
COHEN, I.
CORDOBA, M.
YARKONI, S.
BEYTH, Y. Role of prolonged stimulation of tamoxifen in the etiology of endometrial sarcomas. *Gynecol-Oncol.*, 49 (2), 255-258, 1993
5. ALTHUIS, M.D.
SEXTON, M.
LANGENBERG, P.
BUSH, T.L.
TKACZUK, K.
MAGAZINER, J.
KHOO, L. Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors. *Cancer*, 89 (4), 800-810, 2000
6. AMERICAN COLLEGE OF
OBSTETRICANS AND
GYNECOLOGISTS ACOG committee opinion:
Tamoxifen and endometrial cancer.
Int-J-Gynaecol-Obstet., 53 (2), 197-199, 1996
7. AMY, J.-J.
LIEDEKERKE, D. van Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy.
Lancet, 345, 253-254, 1995
8. ANTEBY, E.
YAGEL, S.
ZACUT, D.
PALTI, Z.
HOCHNER-CELNIKIER, D. False sonographic appearance of endometrial neoplasia in postmenopausal women treated with tamoxifen.
Lancet, 340, 433-434, 1992

9. ANTEBY, E.
YAGEL, S.
HOCHNER-CELNIKIER, D. Unusual ultrasonographic appearance of uterus in postmenopausal patients receiving tamoxifen [letter].
Am-J-Obstet-Gynecol., 172 (2 Pt 1), 717-718, 1995
10. ANZAI, Y.
HOLINKA, CH.F.
KURAMOTO, H.
GURPIDE, E. Stimulatory effects of 4-Hydroxytamoxifen on proliferation of human endometrial adenocarcinoma cells (Ishikawa line).
Cancer-Res., 49 (9), 2362-2365, 1989
11. ASCHER, S.M.
IMAOKA, I.
LAGE, J.M. Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging.
Radiology, 214 (1), 29-38, 2000
12. ASSIKIS, V.J.
JORDAN, V.C. Tamoxifen and endometrial cancer: from experiment to patient.
Recent-Results-Cancer-Res., 140, 61-71, 1996
13. ASSIKIS, V.J.
NEVEN, P.
JORDAN, V.C.
VERGOTE, I. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis.
Eur-J-Cancer, 32 A (9), 1464-1476, 1996
14. ATLANTE, G.
POZZI, M.
VINCENZONI, C.
VOCATURO, G. Four case reports presenting new acquisitions on the association between breast and endometrial carcinoma.
Gynecol-Oncol., 37, 378-380, 1990
15. BARAKAT, R.R.
WONG, G.
CURTIN, J.P.
VLAMIS, V.
HOSKINS, W.J. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features.
Gynecol-Oncol., 55 (2), 164-168, 1994
16. BARAKAT, R.R. Tamoxifen and endometrial cancer: most cancers are early stage and highly curable.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 49-50, 1998
17. BARAKAT, R.R. Screening for endometrial cancer in the patient receiving tamoxifen for breast cancer.
J-Clin-Oncol., 17 (7), 1967-1968, 1999
18. BAUM, M. Tamoxifen and the breast.
Eur-J-Cancer, 34 (Suppl. 4), S7-8, 1998
19. BEER, T.W.
BUCHANAN, R.
BUCKLEY, C.H. Uterine stromal sarcoma following tamoxifen treatment.
J-Clin-Pathol., 48, 596, 1995

20. BELLE, Y. van
CAMPO, R.
NEVEN, P.
MUYLDER, X. de
VANDERICK, G. Tamoxifen and the uterus – the hysteroscopic approach.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 31-32, 1998
21. BERLIERE, M.
CHARLES, A.
GALANT, CH.
DONNEZ, J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening.
Obstet-Gynecol., 91 (1), 40-44, 1997
22. BERNSTEIN, L.
DEAPEN, D.
CERHAN, J.R.
SCHWARTZ, S.M.
LIFF, J.
McGANN-MALONEY, E.
PERLMANN, J.A.
FORD, L. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk.
J-Natl-Cancer-Inst., 91 (19), 1654-1662, 1999
23. BERTOLISSI, A.
CARTEI, G.
TURRIN, D.
CIOSCHI, B.
RIZZI, V. Behaviour of vaginal epithelial maturation and sex hormone binding globulin in post-menopausal breast cancer patients during the first year of tamoxifen therapy.
Cytopathology, 9, 263.270, 1998
24. BISSETT, D.
DAVIS, J.A.
GEORGE, W.D. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy.
Lancet, 344, 1244, 1994
25. BOCCARDO, F.
BRUZZI, P.
RUBAGOTTI, A.
NICOLO, G.
ROSSO, R. Estrogen-like action of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients.
Oncology, 38, 281-285, 1981
26. BOCKLAGE, T.
LEE, K.R.
ELINSON, J.L. Uterine mullerian adenosarcoma following adenomyoma in a woman on tamoxifen therapy.
Gynecol-Oncol., 44 (1), 104-109, 1992
27. BONTE, J. Tamoxifen to treat endometrial cancer.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 51-52, 1998
28. BORNSTEIN, J.
AUSLENDER, R.
PASCAL, B.
GUTTERMAN, E.
ISAKOV, D.
ABRAMOVICI, H. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen.
J-Reprod-Med., 39 (9), 674-678, 1994

29. BOUEDEC, G. le
LATOURE, M. de
DAUPLAT, J. Tamoxifen and uterine fibroids.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 19-21, 1998
30. BRYSON, H.M.
PLOSKER, G.L. Tamoxifen. A review of pharmaco-economic and
quality-of-life considerations for its use as adju-
vant therapy in women with breast cancer.
Pharmacoeconomics, 4 (1), 40-66, 1993
31. CANO, A.
MATALLIN, P.
LEGUA, V.
TORTAJADA, M.
BONILLA-MUSOLES, F. Tamoxifen and the uterus and endometrium
[letter].
Lancet, 1, 376, 1989
32. CARMICHAEL, P.L.
MILLS, J.J.
NEVEN, P. An epigenetic mechanism for tamoxifen-associ-
ated uterine carcinogenesis?
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 10-11, 1998
33. CECCHINI, S.
CIATTO, S.
BONARDI, R.
MAZZOTTA, A.
GRAZZINI, G.
PACINI, P.
MURACA, M.G. Screening by ultrasonography for endometrial
carcinoma in postmenopausal breast cancer pa-
tients under adjuvant tamoxifen.
Gynecol-Oncol., 60 (3), 409-411, 1996
34. CELL CONTROL
BIOMEDICAL LABORATORIES
AG Produktinformation zu ChemoSelect[®], 2001
35. CHENG, W-F.
LIN, H-H.
TORNG, P-L.
HUANG, S-C. Comparison of endometrial changes among
symptomatic tamoxifen-treated and nontreated
premenopausal and postmenopausal breast cancer
patients.
Gynecol-Oncol., 66 (2), 233-237, 1997
36. CIATTO, S.
CECCHINI, S.
BONARDI, R.
GRAZZINI, G. Ultrasonography surveillance of endometrium in
breast cancer patients on adjuvant tamoxifen.
Lancet, 344, 60, 1994
37. CLARKE, M.R. Uterine malignant mixed müllerian tumor in a
Patient on long-term tamoxifen therapy for breast
cancer.
Gynecol-Oncol., 51 (3), 411-415, 1993

38. COHEN, I.
ALTARAS, M.
ROSEN, D.J.D.
SHAPIRA, J.
CORDOBA, M.
YIGAEL, D.
BEYTH, Y.
- Oestrogen and progesterone receptor status in breast cancer and development of endometrial abnormalities [letter].
Lancet, 340, 312, 1992
39. COHEN, I.
SHAPIRA, J.
ALTARAS, M.
CORDOBA, M.
ROSEN, D.
BEYTH, Y.
- Endometrial decidual changes in a postmenopausal woman treated with tamoxifen and megestrol acetate.
Br-J-Obstet-Gynaecol., 99 (9), 773-774, 1992
40. COHEN, I.
ROSEN, D.J.D.
SHAPIRA, J.
CORDOBA, M.
GILBOA, S.
ALTARAS, M.
YIGAEL, D.
BEYTH, Y.
- Endometrial changes in postmenopausal women treated with tamoxifen for breast cancer.
Br-J-Obstet-Gynaecol., 100 (6), 567-570, 1993
41. COHEN, I.
ALTARAS, M.M.
BEYTH, Y.
- Gynecologic tumors in tamoxifen-treated women with breast cancer [letter].
Obstet-Gynecol., 83 (1), 158-159, 1994
42. COHEN, I.
ROSEN, D.J.D.
ALTARAS, M.M.
BEYTH, Y.
SHAPIRA, J.
YIGAEL, D.
- Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth [letter].
Br-J-Cancer, 69 (3), 620-621, 1994
43. COHEN, I.
ROSEN, D.J.D.
SHAPIRA, J.
CORDOBA, M.
GILBOA, S.
ALTARAS, M.M.
YIGAEL, D.
BEYTH, Y.
- Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients.
Gynecol-Oncol., 42 (2), 185-190, 1994

44. COHEN, I.
TEPPER, R.
ROSEN, D.J.D.
SHAPIRA, J.
CORDOBA, M.
DROR, Y.
ALTARAS, M.M.
BEYTH, Y.
Continious tamoxifen treatment in asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients does not cause aggravation of endometrial pathologies. *Gynecol-Oncol.*, 55 (1), 138-143, 1994
45. COHEN, I.
ALTARAS, M.M.
BEYTH, Y.
Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal tamoxifen-treated patients [letter]. *Am-J-Obstet-Gynecol.*, 172 (3), 1067-1068, 1995
46. COHEN, I.
BEYTH, Y.
ALTARAS, M.M.
SHAPIRA, J.
TEPPER, R.
CORDOBA, M.
YIGAEL, D.
FIGER, A.
FISHMAN, A.
BERENHEIN, J.
Estrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal tamoxifen-exposed endometrial pathologies. *Gynecol-Oncol.*, 67 (1), 8-15, 1997
47. COHEN, I.
Tamoxifen and other genital tissues: vagina, cervix and ovaries. *Eur-J-Cancer*, 34 Suppl. 4, S 22-23, 1998
48. COHEN, I.
BERNHEIM, J.
AZARIA, R.
TEPPER, R.
SHARONY, R.
BEYTH, Y.
Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol-Oncol.*, 75 (1), 136-141, 1999
49. COHEN, I.
PEREL, E.
FLEX, D.
TEPPER, R.
ALTARAS, M.M.
CORDOBA, M.
BEYTH, Y.
Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *J-Clin-Pathol.*, 52 (4), 278-282, 1999
50. COOK, L.S.
WEISS, N.S.
SCHWARTZ, S.T.
WHITE, E.
McKNIGHT, B.
MOORE, D.E.
DALING, J.R.
Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial and breast cancers. *J-Nathal-Cancer-Inst.*, 87 (18), 1359-1364, 1995

51. CORLEY, D.
 ROWE, J.
 CURTIS, M.T.
 HOGAN, W.M.
 NOUMOFF, J.S.
 LIVOLSI, V.A.
 Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy.
 Obstet-Gynecol., 79 (1), 111-116, 1992
52. COURT, C.
 International group evaluates tamoxifen risks for women.
 BMJ, 312, 529, 1996
53. CUENCA, R.E.
 GIACHINO, J.
 ARREDONDO, M.A.
 HEMPLING, R.
 EDGE, S.B.
 Endometrial carcinoma associated with breast carcinoma: low incidence with tamoxifen use.
 Cancer, 77 (10), 2058-2063, 1996
54. DALLENBACH-HELLWEG, G.
 HAHN, U.
 SCHMIDT, D.
 Morphologische Endometriumveränderungen unter Tamoxifen.
 Zentralbl-Gynäkol., 118 (6), 365-369, 1996
55. DALLENBACH-HELLWEG, G.
 SCHMIDT, D.
 The progestin-like activity of tamoxifen on the endometrium.
 Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 24-25, 1998
56. DANIEL, Y.
 INBAR, M.
 BAR-AM, A.
 PEYSER, M.R.
 LESSING, J.B.
 The effects of tamoxifen treatment on the endometrium.
 Fertil-Steril., 65 (6), 1083-1089, 1996
57. DEGENHARDT, F.
 BÖHMER, S.
 FRISCH, K.
 SCHNEIDER, J.
 Vaginalsonographische Endometriumkontrolle in der Postmenopause.
 Ultraschall-Med., 12, 119-123, 1991
58. DEGENHARDT, F. und
 HACKELÖER, B.J. und
 WEBER, G.
 MERZ, E.
 Sonographische Endometriumkontrolle unter Tamoxifen. Antworten.
 Gynäkol-Prax., 20, 279-282, 1996
59. DUDENHAUSEN, J.W.
 SCHNEIDER, H.P.G.
 BASTERT, G.
 Frauenheilkunde und Geburtshilfe.
 Mammakarzinom.
 deGruyter Verlag, Berlin, 2. Auflage, 2003
60. EARLY BREAST CANCER
 TRIALISTS` COLLABORATIVE
 GROUP (EBCTCG)
 Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy.
 Lancet, 339, 1-15 und 71-85, 1992

61. BREAST CANCER EARLY TRIALISTS` COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet, 351, 1451-1467 und 352, 930-942, 1998
62. ELKAS, J. GRAY, K. HOWARD, L. PETIT, N. POHL, N. ARMSTRONG, A. The effects of tamoxifen on endometrial insulin-like growth factor-1 expression. Obstet-Gynecol., 91 (1), 45-50, 1998
63. ELKAS, J. ARMSTRONG, A. POHL, J. CUTTITTA, F. MARTINEZ, A. GRAY, K. Modulation of endometrial steroid receptors and growth regulatory genes by tamoxifen. Obstet-Gynecol., 95 (5), 697-703, 2000
64. FEIGE, A. REMPEN, A. WÜRFEL, W. JAWNY, J. CAFFIER, H. Frauenheilkunde. Kapitel 32 - Mamma. Urban und Fischer Verlag, München, 2. Auflage, 2001
65. FERRAZZI, E. CARTEI, G. MATTARAZZO, R. FIORENTINO, M. Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. Br-Med-J, 1 (6072), 1351-1352, 1977
66. FISHER, B. COSTANTINO, J.P. REDMOND, C. POISSON, R. BOWMAN, D. COUTURE, J. DIMITROV, N. WOLMARK, N. WICKERHAM, D.L. FISHER, E.D. OTHER CONTRIBUTORS A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N-Engl-J-Med., 320, 479-487, 1989
67. FISHER, B. COSTANTINO, J.P. REDMOND, C.K. FISHER, E.D. WICKERHAM, D.L. CRONIN, W.M. OTHER NSABP CONTRIBUTORS Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) B-14 J-Natl-Cancer-Inst., 86 (7), 527-537, 1994

68. FOLK, J.J.
MAZUR, M.T.
EDDY, G.L.
MUSA, A.G. Secretory endometrial adenocarcinoma in a patient on tamoxifen for breast cancer: a report of a case.
Gynecol-Oncol., 58 (1), 133-135, 1995
69. FORBES, J.F. The control of breast cancer: the role of tamoxifen.
Semin-Oncol., 24 (1 Suppl. 1), S1 5-19, 1997
70. FORNANDER, T.
CEDERMARK, B.
MATTSSON, A.
SKOOG, L.
THEVE, T.
ASKERGREN, J.
RUTQVIST, L.E.
GLAS, U.
SILFVERSWÄRD, C.
SOMELL, A.
WILKING, N.
HJALMAR, M-L. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers.
Lancet, 1, 117-120, 1989
71. FORNANDER, T.
HELLSTRÖM, A-C.
MOBERGER, B. Descriptive clinicopathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer.
J-Natl-Cancer-Inst., 85 (22), 1850-1855, 1993
72. FRANCHI, D.
COLOMBO, N.N.
BOCCIOLONE, L.
MAGGIONI, A.
COSTA, A.
SACCHINI, V. Tamoxifen and the uterus: potential uterine risks of anti-oestrogens. The approach of the European Institute of Oncology.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 34-35, 1998
73. FRIEDL, A.
JORDAN, C. What do we know and what don't we know about tamoxifen in the human uterus.
Breast cancer research and treatment, 31, 27-39, 1994
74. FRIEDMANN, M.A.
TRIMBLE, E.L.
ABRAMS, J.S. Tamoxifen: trials, tribulations and trade-offs.
J-Natl-Cancer-Inst., 86 (7), 478-479, 1994
75. FRIEDRICH, M.
MINK, D.
VILLENA-HEINSEN, C.
WOLL-HERMANN, A.
WAGNER, S.
SCHMIDT, W. The influence of tamoxifen on the maturation index of vaginal epithelium.
Clin-Exp-Obstet-Gynecol., 25 (4), 121-124, 1998

76. FRIEDRICH, M.
VILLENNA-HEINSEN, C.
MINK, D.
ENDRES, V.
REITNAUER, K.
SCHMIDT, W. Ultrasonography of the endometrium and endometrial pathology under tamoxifen treatment. Eur-J-Gynaecol-Oncol., 19 (6), 536-540, 1998
77. FRIEDRICH, M.
MINK, D.
VILLENNA-HEINSEN, C.
WOLL-HERMANN, A.
SCHMIDT, W. Tamoxifen and proliferation of vaginal and cervical epithelium in postmenopausal women with breast cancer. Eur-J-Obstet-Gynecol-Reprod-Biol., 80 (2), 221-225, 1998
78. FRIEDRICH, M.
VILLENNA-HEINSEN, C.
MINK, D.
BONKHOFF, H.
SCHMIDT, W. Carcinosarcoma, endometrial intraepithelial carcinoma and endometriosis after tamoxifen therapy in breast cancer. Obstet-Gynecol., 82 (1), 85-87, 1999
79. GAL, D.
KOPEL, S.
BASHEVKIN, M.
LEBOWICZ, J.
LEV, R.
TANCER, M.L. Oncogenic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer-preliminary report. Gynecol-Oncol., 42(2), 120-123, 1991
80. GERBER, B. Einfluss von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko. Dt. Ärzteblatt, 24, 1383-1389, 2001
81. GOLDSTEIN, S.R. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. Am-J-Obstet-Gynecol., 170 (2), 447-451, 1994
82. GOLDSTEIN, S.R. Unusual ultrasonographic appearance of uterus in postmenopausal patients receiving tamoxifen (Reply to a letter of E. Y. Anteby). Am-J-Obstet-Gynecol., 172 (2 Pt 1), 718, 1995
83. GOLDSTEIN, S.R. Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal tamoxifen-treated patients (Reply to a letter of I. Cohen). Am-J-Obstet-Gynecol., 172 (3), 1068, 1995
84. GOTTARDIS, M.M.
ROBINSON, S.P.
SATYASWAROOP, P.G.
JORDAN, V.C. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. Cancer Res., 48, 812-815, 1988

85. GOTTARDIS, M.M.
RICCIO, M.E.
SATYASWAROOP, P.G.
JORDAN, V.C. Effect of steroidal and nonsteroidal antiestrogens on the growth of a tamoxifen-stimulated human endometrial carcinoma (EnCa101) in athymic mice.
Cancer-Res., 50 (11), 3189-3192, 1990
86. GRANBERG, S.
WIKLAND, M.
KARLSSON, B.
NORSTRÖM, A.
FRIBERG, L.G. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality.
Am-J-Obstet-Gynecol., 164, 47-52, 1991
87. GUSBERG, S.B. Tamoxifen for breast cancer: associated endometrial cancer.
Cancer, 65 (7), 1463-1464, 1990
88. HANN, L.E.
GIESS, C.S.
BACH, A.M.
TAO, Y.
BAUM, H.J.
BARAKAT, R.R. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings.
Am-J-Roentgenol., 168 (3), 657-661, 1997
89. HARDELL, L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri [letter].
Lancet, 2, 563, 1988
90. HARDELL, L. Pelvic irradiation and tamoxifen as risk factors for carcinoma of corpus uteri [letter].
Lancet, 2, 1432, 1988
91. HARDELL, L. Tamoxifen as a risk factor for endometrial cancer [letter].
Cancer, 66 (7), 1661, 1990
92. HEXAL AG Fachinformation zu Tamoxifen Hexal (10-40mg)
Februar 2003
93. HOOFF, I. van High grade endometrial cancers associated with tamoxifen use.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 48-49, 1998
94. HOOVER, R.
FRAUMENI, J.F.
EVERSON, R.
MYERS, M.H. Cancer of the uterine corpus after hormonal treatment for breast cancer.
Lancet, 1, 885-888, 1976
95. HULKA, C.A.
HALL, D.A. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation.
Am-J-Roentgenol., 160 (4), 809-812, 1993

96. INGLE, J.N. Tamoxifen and endometrial cancer: new challenges for an “old” drug. *Gynecol-Oncol.*, 55 (2), 161-163, 1994
97. ISMAIL, S.M. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J-Clin-Pathol.*, 47 (9), 827-833, 1994
98. ISMAIL, S.M. Endometrial changes during tamoxifen treatment [letter]. *Lancet*, 351, 838, 1998
99. ISMAIL, S.M. Significance of benign uterine pathology on tamoxifen. *Eur-J-Cancer*, 34 Suppl. 4, S 26-27, 1998
100. JAIYESIMI, I.A.
BUZDAR, A.U.
DECKER, D.A.
HORTOBAGYI, G.N. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J-Clin-Oncol.*, 13 (2), 513-529, 1995
101. JORDAN, V.C. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. *Breast Cancer Research and Treatment*, 11, 197-209, 1988
102. JORDAN, V.C. Tamoxifen and endometrial cancer [letter]. *Lancet*, 2, 1019, 1988
103. JORDAN, V.C.
GOTTARDIS, M.M.
ROBINSON, S.P.
FRIEDL, A. Immune-deficient animals to study “hormone-dependent” breast and endometrial cancer. *J-Steroid-Biochem.*, 34 (1-6), 169-176, 1989
104. JORDAN, V.C. Tamoxifen and uterine cancer: confounding variables. *Eur-J-Cancer*, 34 Suppl. 4, S 55-51, 1998
105. KATASE, K.
SUGIYAMA, Y.
HASUMI, K.
YOSHIMOTO, M.
KASUMI, F. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast cancer. *Cancer*, 82 (9) , 1698-1703, 1998
106. KAUFMANN, M.
JONAT, W.
MINCKWITZ, G. von Kongressbericht St.Gallen 2001. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer Mammakarzinome. *Deutsches Ärzteblatt*, 98 (33), B 1839-1841, 2001

107. KAUFMANN, M.
MINCKWITZ, G. von
EIERMANN, W.
HILFRICH, J.
JONAT, W.
KREIENBERG, R. Kongressbericht St. Gallen 2003.
Therapie primärer Mammakarzinome.
Deutsches Ärzteblatt, 101 (4), B 163-167, 2004
108. KEDAR, R.P.
BOURNE, T.H.
POWLES, T.J.
COLLINS, W.P.
ASHLEY, S.E.
COSGROVE, D.O.
CAMPBELL, S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of
postmenopausal women in a randomised breast
cancer prevention trial.
Lancet, 343, 1318-1321, 1994
109. KILLAKEY, M.A.
HAKES, T.B.
PIERCE, V.K. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer pa-
tients receiving antiestrogens.
Cancer treatment reports, 69 (2), 237-238, 1985
110. KIMYA, Y.
CENGIZ, C.
TOLUNAY, S. Endometrial polyps, cystic glandular hyperplasia
and atypical leiomyoma associated with tamoxi-
fen therapy.
Int-J-Gynaecol-Obstet., 46 (1), 69-70, 1994
111. KLEINMAN, D.
KARAS, M.
DANILENKO, M.
ARBELI, A.
ROBERTS, CH.T.
LeROITH, D.
LEVY, J.
SHARONI, Y. Stimulation of endometrial cancer cell growth by
tamoxifen is associated with increased insulin-
like growth factor (IGF)-I induced tyrosine phos-
phorylation and reduction in IGF binding pro-
teins.
Endocrinology, 137 (3), 1089-1095, 1996
112. KRAUSE, A.
GERBER, B. Postmenopausenblutungen und Endometriumkar-
zinom unter Tamoxifen-Therapie.
Zentralbl-Gynäkol., 116, 44-47, 1994
113. KREBSREGISTER IN
DEUTSCHLAND Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends.
Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener
Krebsregister in Deutschland, 3.Aufl., 2002
114. LAATIKAINEN, T.J.
TOMAS, E.I.
VOUTILAINEN, R.J. The expression of insulin-like growth factor and
its binding protein mRNA in the endometrium of
postmenopausal patients with breast cancer re-
ceiving tamoxifen.
Cancer, 76 (8), 1406-1410, 1995

115. LAHTI, E.
GUILLERMO, B.
KAUPPILA, A.
APAJA-SARKKINEN, M.
TASKINEN, P.J.
LAATIKAINEN, T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet-Gynecol.*, 81 (5, Part 1), 660-664, 1993
116. LATHI, E.
VOUPALA, S.
KAUPPILA, A.
BLANCO, G.
RUOKONEN, A.
LAATIKAINEN, T. Maturation of vaginal and endometrial epithelium in postmenopausal breast cancer patients receiving long-term tamoxifen. *Gynecol-Oncol.*, 55, 410-414, 1994
117. LEEUWEN, F.B. van
BENRAADT, J.
COEBERGH, J.W.W.
KIEMENEY, L.A.L.M.
GIMBRERE, C.H.F.
OTTER, R.
SCHOUTEN, L.J.
DAMHUIS, R.A.M.
BONTENBAL, M.
DIEPENHORST, F.W.
BELT-DUSEBOUT, A.W. van den
TINTEREN, H. van Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*, 343, 448-452, 1994
118. LEEUWEN, F. van
BERGMAN, L.
BENRAADT, J. Does risk of endometrial cancer increase with longer duration of Tamoxifen use? *Eur-J-Cancer*, 34 Suppl. 4, S 44-45, 1998
119. LOVE, C.B.D.
MUIR, B.B.
SCRIMGEOUR, J.B.
LEONARD, R.C.F.
DILLON, P.
DIXON, J.M. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J-Clin-Oncol.*, 17 (7), 2050-2054, 1999
120. LOVE, R.R. Tamoxifen therapie in primary breast cancer: biology, efficiency and side effects. *J-Clin-Oncol.*, 7, 803-815, 1989
121. LOVE, R.R.
KOROLTCHOUK, V. Tamoxifen therapy in breast cancer control world-wide. *WHO Bulletin OMS*, 71, 795-803, 1993
122. MAASS, H. Hormone in der gynäkologischen Gynäkologie. *Arch-Gynecol-Obstet.*, 245 (1-4), 466-473, 1989

123. MAGRIPLES, U.
NAFTOLIN, F.
SCHWARTZ, P.E.
CARCANGIU, M.L. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients.
J-Clin-Oncol., 11 (3), 485-490, 1993
124. MALFETANO, J.H. Tamoxifen-associated endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients.
Gynecol-Oncol, 39 (1), 82-84,1990
125. MATHELIN, C.
WALTER, P.
GHARBI, M.
VIVILLE, B.
GAIRAR, B.
BRETTEES, J.P. Is endometrial cytology of any use?
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 38-39, 1998
126. McAULIFFE, F.M.
FOLEY, M.E. Tamoxifen and endometrial lesions [letter].
Lancet, 342, 1124, 1993
127. McCLUGGAGE, W.G
VARMA, M.
WEIR, P.
BHARUCHA, H. Uterine leiomyosarcoma in patient receiving tamoxifen therapy.
Acta-Obstet-Gynecol-Scand., 75 (6), 593-595, 1996
128. McCLUGGAGE, W.G.
McMANUS, D.T.
LIOE, T.F.
HILL, C.M. Uterine carcinosarcoma in association with tamoxifen therapy.
Br-J-Obstet-Gynaecol., 104 (6), 748-750, 1997
129. McENDREE, B. Clinical application of the vaginal maturation index.
Nurse-Pract., 24 (9), 48-56, 1999
130. McGONIGLE, K.F.
LANTRY, S.A.
ODOM-MARYON, T.L.
CHAI, A.
VASILEV, S.A.
SIMPSON, J.F. Histopathologic effects of tamoxifen on the uterine epithelium of breast cancer patients: analysis by menopausal status.
Cancer-Lett., 101 (1), 59-66, 1996
131. McGONIGLE, K.F.
SHAW, S.L.
VASILEV, S.A.
ODOM-MARYON, T.
ROY, S.
SIMPSON, J.F. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy.
Am-J-Obstet-Gynecol., 170, 1145-1150, 1998
132. MIGNOTTE, H.
LASSET, CH.
BONADONA, V. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large french case-control study.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S46-47, 1998

133. MIGNOTTE, H.
 LASSET, CH.
 BONADONA, V.
 LESUR, A.
 LUPORSI, E.
 RODIER, J-F.
 CUTULI, B.
 LASRY, S.
 MAURIAC, L.
 GRANON, C.
 KERR, CH.
 GIARD, S.
 HILL, C.
 LAFONTAN, B. de
 GISLAIN, C. de
 D`ANJOU, J.
 FONDRINIER, E.
 LEVEUVRE, C.
 PARACHE, R-M.
 CHAUVIN, F.
- Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large french case-control study.
 Int-J-Cancer, 76 (3), 325-330, 1998
134. MORGAN, R.W.
- Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment.
 Oncology, 11 (2) Suppl. 1, 25-33, 1997
135. MOURITS, M.J.
 ZEE, A.G. van den
 WILLEMSE, P.H.
 TEN HOOR, K.A.
 HOLLEMA, H.
 VRIES, E.G. de
- Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen.
 Gynecol-Oncol., 73, 21-26, 1999
136. MOURITS, M.J.
 WILLEMSE, P.H.
 VRIES, E.G. de
 ZEE, A.G. van de
- Tamoxifen and endometrial screening [letter]
 J-Clin-Oncol., 18 (2), 446-448, 2000
137. MUYLDER, X. de
 NEVEN, P.
 SOMMER, M. de
 BELLE, Y. van
 VANDERICK, G.
 MUYLDER, E. de
- Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy.
 Int-J-Gynaecol-Obstet., 36 (2), 127-130, 1991
138. MUYLDER, X. de
 NEVEN, P.
 BELLE, Y. van
- Tamoxifen and benign endometrium lesions.
 Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 18-19, 1998

139. NAHARI, C.
TEPPER, R.
BEYTH, Y.
FLEX, D.
FIGER, A.
COHEN, I.
Long-term transvaginal ultrasonographic endometrial follow-up in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Gynecol-Oncol.*, 74, 222-226, 1999
140. NASRI, M.
COAST, G.
Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br-J-Obstet-Gynaecol.*, 96, 1333-1338, 1989
141. NASRI, M.
SHEPHERD, J.H.
SETCHELL, M.E.
LOWE, D.G.
CHARD, T.
The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br-J-Obstet-Gynaecol.*, 98, 470-475, 1991
142. NEELE, S.J.M.
BAAL, W.M. van
MOOREN, M.J. van der
KENEMANS, P.
NETELENBOS, J.C.
Saline infusion sonohysterography is a good approach for additional assessment of the endometrium. *Eur-J-Cancer*, 34 Suppl. 4, S 35-36, 1998
143. NEPHEW, K.P.
POLEK, T.C.
KHAN, S.A.
Tamoxifen-induced proto-oncogene expression persists in uterine endometrial epithelium. *Endocrinology*, 137 (1), 219-224, 1996
144. NEVEN, P.
MUYLDER, X. de
BELLE, Y. van
VANDERICK, G.
MUYLDER, E. de
Tamoxifen and the uterus and endometrium [letter]. *Lancet*, 1, 375, 1989
145. NEVEN, P.
MUYLDER, X. de
BELLE, Y. van
VANDERICK, G.
MUYLDER, E. de
Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Eur-J-obstet-Gynecol-Reprod-Biol.*, 35 (2-3), 235-238, 1990
146. NEVEN, P.
Tamoxifen and endometrial lesions. *Lancet*, 342, 452, 1993
147. NEVEN, P.
SHEPHERD, J.H.
Tamoxifen and the gynaecologist [letter]. *Br-J-Obstet-Gynaecol.*, 101, 645-646, 1994
148. NEVEN, P.
MUYLDER, X. de
BELLE, Y. van
CAMPO, R.
VANDERICK, G.
Tamoxifen and the uterus. *BMJ*, 309 (6965), 1313-1314, 1994

149. NEVEN, P. Endometrial changes in patients on tamoxifen [letter].
Lancet, 346, 1292, 1995
150. NEVEN, P. Tamoxifen-induced endometrial polyp [letter].
MUYLDER, X. de N-Engl-J-Med., 336 (19), 1389, 1997
BELLE, Y. van
151. NEVEN, P. Longitudinal hysteroscopic follow-up during ta-
MUYLDER, X. de moxifen treatment [letter].
BELLE, Y. van Lancet, 351, 36, 1998
HOOFF, I. van
VANDERICK, G.
152. NEVEN, P. Should tamoxifen users be screened for endome-
VERGOTE, I. trial lesions?
Lancet, 351, 155-157, 1998
153. NEVEN, P. Endometrial changes during tamoxifen treatment
MESTDAGH, C. [letter].
HOFF, I. van Lancet, 351, 838, 1998
MOERMAN, P.
154. NEVEN, P. From the breast to the uterus. The past and the
MUYLDER, X. de present.
BELLE, Y. van Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S8-9, 1998
CAMPO, R.
VANDERICK, G.
155. NOLVADEX ADJUVANT Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant
TRIAL ORGANISATION agent in management of early breast cancer.
(N.A.T.O.) Analysis at eight years by the Nolvadex Adjuvant
Trial Organisation.
Brit-J-Cancer, 57, 608-611, 1988
156. NUOVO, M.A. Endometrial polyps in postmenopausal patients
NUOVO, G.J. receiving tamoxifen.
McCAFFREY, R.M. Int-J-Gynecol-Pathol., 8 (2), 125-131, 1989
LEVINE, R.U.
BARRON, B.
WINKLER, B.
157. OBWEGESER, R. Klinische Relevanz sonomorphologischer Verän-
CHALUBINSKY, K. derungen des Endometriums unter Tamoxifen -
TURNHEIM, K. Therapie.
AUERBACH, L. Geburtshilfe-Frauenheilkd., 57, 371-375, 1997
158. OLADIPO, A. Gynaecological monitoring during tamoxifen
therapy. [letter].
Lancet, 345, 254, 1995

159. PFLEIDERER, A.
BRECKWOLDT, M.
MARTIUS, G. Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Maligne Tumoren der Brustdrüse.
Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, 2001
160. PLOURDE, P.V.
SCOTT, M. Duration of tamoxifen therapy and occurrence of
endometrial cancer [letter].
J-Clin-Oncol., 13 (8), 2142, 1995
161. POLLAK, M. Effects of anti-oestrogens on insulin-like growth
factor (IGF-I). Physiology systemically and in the
uterus.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 11-12, 1998
162. POSSINGER, K.
CLASSEN, S.
BEYKIRCH, M.
FLATH, B.
WILMANNNS, W. Hormontherapie beim metastasierten Mammakar-
zinom der Frau.
Dtsch-med-Wschr., 116, 1921-1929, 1991
163. POSSINGER, K.
WILMANNNS, W. Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen
- Mammakarzinom
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 3. Aufl., 1995
164. POWLES, T.J.
HICKISH, T. Tamoxifen therapy and carcinogenetic risk.
J-Natl-Cancer-Inst., 87 (18), 1343-1345, 1995
165. POWLES, T.J. Tamoxifen's oestrogen-like effects in a breast
cancer chemoprevention trial.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 17-18, 1998
166. RAGAZ, J.
COLDMAN, A. Survival impact of adjuvant tamoxifen on com-
peting causes of mortality in breast cancer survi-
vors, with analysis of mortality from contralateral
breast cancer, cardiovascular events, endometrial
cancer and thromboembolic episodes.
J-Clin-Oncol., 16 (6), 2018-2024, 1998
167. RAGETH, J.C.
BRONZ, L.
GRANBERG, S. Tamoxifen und Endometrium: Überwachung und
Abklärung endometrialer Veränderungen.
Arch-Gynecol-Obstet., 256 Suppl., 122-127, 1995
168. RAMONDETTA, L.M.
SHERWOOD, J.B.
DUNTON, CH.J.
PALAZZO, J.P. Endometrial cancer in polyps associated with ta-
moxifen use.
Am-J-Obstet-Gynecol., 180 (2 Pt 1), 340-341,
1999

169. RAYTER, Z.
SHEPHERD, J.
GAZET, J-C.
TROTT, P.
SVENSSON, W.
A'HERN, R.
Tamoxifen and endometrial lesions.
[letter to P. Neven]
Lancet, 342, 1124, 1993
170. ROBINSON, D.C.
BLOSS, J.D.
SCHIANO, M.A.
A retrospective Study of tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer patients.
Gynecol-Oncol., 59 (2), 186-190, 1995
171. RÖMER, TH.
STRAUBE, W.
Psyhyrembel Wörterbuch – Gynäkologie und Geburtshilfe.
de Gruyter Verlag, 2. Aufl., 1999
172. RUTQVIST, L.E.
JOHANSSON, H.
SIGNOMKLAO, T.
JOHANSSON, U.
FORNANDER, T.
WILKING, N.
Adjuvant tamoxifen therapie for early stage breast cancer and second primary malignancies.
J-Natl-Cancer-Inst., 87 (9), 645-651, 1995
173. SACHS, L.
Angewandte Statistik.
Anwendung statistischer Methoden.
Springer Verlag, 6. Auflage, 1984
174. SASCO, A.J.
RAFFI, F.
SATGE, D.
GOBURDHUN, J.
FALLOUH, B.
LEDUC, B.
Endometrial müllerian carcinosarcoma after cessation of tamoxifen therapy for breast cancer.
Int-J-Gynaecol-Obstet., 48 (3), 307-310, 1995
175. SASCO, A.J.
Tamoxifen, a human carcinogen or the share of common risk factors?
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 43-44, 1998
176. SAUER, H.
Wie (un)toxisch ist Tamoxifen?
Fortschr.Med., 26, 473-476, 1992
177. SAUER, H.
Erwünschte und unerwünschte Wirkungen von Tamoxifen.
Akt. Onkologie 73, Prakt. Onkologie III,
W. Zuckerschwerdt Verlag München, 124-133,
1. Auflage, 1993
178. SCHLESINGER, C.
SILVERBERG, S.G.
Tamoxifen-associated polyps (basalomas) arising in multiple endometriotic foci: a case report and review of the literature.
Gynecol-Oncol., 73 (2), 305-311, 1999

179. SCHMIDT-MATTHIESEN, H. Gynäkologie und Geburtshilfe. Schattauer-Verlag, 8. Aufl., 1992
180. SCHMIDT-MATTHIESEN, H. Gynäkologische Onkologie. Mammakarzinom. BASTERT, G. Schattauer-Verlag, 4. Aufl., 1993
181. SEOUD, M. A-F. Gynecologic tumors in tamoxifen-treated women JOHNSON, J with breast cancer. WEED, J.C. Obstet-Gynecol., 82 (2), 165-169, 1993
182. SEOUD, M. Tamoxifen and endometrial pathologies: a pro- SHAMSEDDINE, A. spective study. KHALIL, A. Gynecol-Oncol., 75 (1), 15-19, 1999
SALEM, Z.
SAGHIR, N.
BIGHAZI, K.
BITAR, N.
AZAR, G.
KASPAR, H.
183. SHEPHERD, J.H. Tamoxifen and endometrial cancer: how should CHAN, F. we screen? Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 39, 1998
184. SOOST, H.-J. Gynäkologische Zytodiagnostik, BAUR, S. Thieme Verlag, Stuttgart, 5. Auflage, 1990
185. STEARNS, V. Does tamoxifen cause cancer in humans? GELMANN, E.P. J-Clin-Oncol., 16 (2), 779-792, 1998
186. STRAUSS, H-G. Significance of endovaginal ultrasonography in WOLTERS, M. assessing tamoxifen-associated changes of the METHFESSEL, G. endometrium. BUCHMANN, J. Acta-Obstet-Gynecol-Scand., 79, 697-701, 2000
KOELBL, H.
187. SUH-BURGMANN, E.J. Surveillance for endometrial cancer in women GOODMANN, A. receiving tamoxifen. Ann-Intern-Med., 131 (2), 127-135, 1999
188. THURO, C.H. Anwendung des neuen Schnelltests zur Messung der Chemosensitivität. Der Onkologe, Beilage, Band 7, Heft 9, 3-7, 2001
189. TIMMERMANN, D. Tamoxifen-induced endometrial polyp (Reply to DEPREST, J. P. Neven). VERGOTE, I. N-Engl-J-Med., 336 (19), 1389-1390, 1997

190. TOMAS, E. Does the human uterus agree with existing models? Experiences with insulin-like growth factor (IGF).
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 12-13, 1998
191. TOURAINÉ, P.
DRIGUEZ, P.
CARTIER, I.
YANEVA, H.
KUTTENN, F.
MAUVAIS-JARVIES, P. Lack of induction of endometrial hyperplasia with tamoxifen [letter].
Lancet, 345, 254-255, 1995
192. TRESORO, M.R.
BORGIDA, A.F.
MacLAURIN, N.A.
ASUNCION, C.M. Transvaginal endometrial sonography in postmenopausal women taking tamoxifen.
Obstet-Gynecol., 93 (3), 363-366, 1999
193. TUMORZENTRUM MÜNCHEN Manual Mammakarzinome.
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Zuckschwerdt Verlag, München, 7. Aufl., 1998 und 9. Aufl., 2003
194. UGWUMADU, A. Endometrial Changes and lesions in postmenopausal women treated with tamoxifen [letter].
Br-J-Obstet-Gynaecol., 100 (7), 704-705, 1993
195. UZIELY, B.
LEWIN, A.
BRUFMAN, G.
DOREMBUS, D.
MOR-YOSEF, S. The effect of tamoxifen on the endometrium.
Breast-Cancer-Res-Treat., 26 (1), 101-105, 1993
196. VERGOTE, I.
NEVEN, P.
VANDERICK, G.
DAM, P. van
SUTTER, PH. de
PRINS, F. de
MUYLDER, X. de
CLAERHOUT, J.
CAMPO, R.
ALBERTYN, G. Tamoxifen and the uterus.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 1-3, 1998
197. VOSSE, M.
RENARD, F.
HERTENS, D.
GRIVEGNEE, A.R.
COIBION, M. Tamoxifen and endometrium. Preliminary results of a follow-up study.
Eur-J-Cancer, 34 Suppl. 4, S 33-34, 1998

7. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Friedrich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dipl.-Math. Th. Georg danke ich herzlich für die ausgezeichnete und wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Der Laborleiterin, Frau Linxweiler, gilt mein aufrichtiger Dank für die wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Beurteilung der zytologischen Abstriche.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Lebensgefährten, Herrn Christoph Vogelgesang und meinen Eltern, die mir jederzeit geduldig und liebevoll zur Seite standen, und damit eine große Unterstützung und Hilfe bei der Erstellung der Arbeit waren.

8. Lebenslauf

	Persönliche Daten:
Name	Endres, Vera
Geburtsdatum/-ort	29.04.67, Saarlouis
Eltern	Albert Endres Annette Endres, geb. Blug
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung:

1973-1978	Grund- und Hauptschule Limbach
1978-1987	Staatliches Realgymnasium Lebach Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

April '88 - April '95	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
-----------------------	---

Beruflicher Werdegang:

vom 10.07.95 bis zum 30.09.99	Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Caritaskrankenhauses Lebach bis 06.02.97 als Ärztin im Praktikum ab 07.02.97 als Assistenzärztin
vom 01.10.99 bis zum 31.12.00	Frauenklinik des Klinikums Saarbrücken; als Assistenzärztin
vom 01.04.01 bis zum 06.09.02	Frauenklinik der St.-Elisabeth-Klinik Saarlouis; als Assistenzärztin
seit 01.09.03	Frauenklinik des Krankenhauses St. Josef Dudweiler; als Assistenzärztin