

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
FRAUENKLINIK UND POLIKLINIK  
DES KLINIKUMS RECHTS DER ISAR

**Eine retrospektive Analyse zur Auswirkung von  
Hormontherapie vor Diagnose auf die Prognose peri- und  
postmenopausaler Brustkrebspatientinnen**

Anna Maria Franziska Burghartz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Vanadin Regina Seifert-Klauss

2. Prof. Dr. Ulrike Protzer

Die Dissertation wurde am 27.08.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.04.2019 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Hormontherapie zur Linderung von klimakterischen Beschwerden...	1
1.2	Hormontherapie und Brustkrebserkrankung.....	2
1.3	Aktuelle Zahlen zu Brustkrebs und aktuelle Empfehlungen der DGGG zur Hormontherapie.....	4
1.4	Die Perimenopause.....	6
1.5	Fragestellung und Ziel der Arbeit .....	8
<b>2</b>	<b>Patientenkollektiv und Methoden.....</b>	<b>10</b>
2.1	Datenerhebung und Dokumentation.....	11
2.1.1	Patientenkollektiv.....	11
2.1.2	Gruppeneinteilung .....	12
2.1.3	Dokumentation .....	13
2.1.4	Nachbeobachtung .....	15
2.2	Methoden .....	16
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>18</b>
3.1	Patientinnencharakteristika .....	18
3.1.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs .....	18
3.1.2	Art der angewendeten Hormontherapie.....	19
3.1.3	Prognostische Faktoren.....	21
3.2	Verteilungsmuster der Metastasen.....	29
3.3	Progress und Gesamtüberleben.....	31
3.3.1	Fernmetastasierung.....	33
3.3.2	Multivariate Analysen .....	33
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1	Diskussion der Methode / Kritik an der Studie.....	40
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	42
4.2.1	Prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnose .....	42
4.2.2	Overall Survival und Disease-free Survival .....	43

4.2.3	Einfluss des BMI auf die Prognose.....	45
4.3	Ausblick.....	47
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>51</b>
6.1	Literaturverzeichnis .....	51
6.2	Einverständniserklärung zur Aufbewahrung von Blut- und Gewebeproben.....	62
6.3	Anschreiben an niedergelassene Gynäkologen .....	63
6.4	Abbildungsverzeichnis.....	64
6.5	Tabellenverzeichnis.....	65
6.6	Abkürzungsverzeichnis .....	66
6.7	Lebenslauf.....	69
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>71</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Hormontherapie zur Linderung von klimakterischen Beschwerden

1942 kam in den USA das erste Östrogenpräparat zur Behandlung klimakterischer Beschwerden auf den Markt. Das Produkt heißt bis heute Premarin, als Abkürzung für **Pregnant Mares` Urine**, und wurde aus dem Urin trächtiger Stuten gewonnen. Sein Einzug in die Praxen, Apotheken und die Medien kam einem Siegeszug gleich (Singer et al., 2009). Die Anwendung postmenopausaler Hormontherapie stieg über Jahre hinweg auf Grund des allgemeinen Glaubens an daraus resultierende Vorteile für die Gesundheit kontinuierlich an. Mehrere Jahrzehnte lang wurden Frauen im Übergang zur Postmenopause in der westlichen Welt mit Hormonen, speziell Östrogenen oder einer Östrogen-Gestagen-Kombination, behandelt. Als Ziel galt die unmittelbaren Symptome des Klimakteriums - wie Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen - zu lindern und sich vor den langfristigen Folgen der Hormonumstellung zu schützen. Zu diesen Folgen zählen Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Urogenitalatrophie, sowie eine Einbuße der kognitiven Fähigkeiten.

In der Tat reduziert eine Hormontherapie sehr effektiv das von den meisten Frauen als sehr unangenehm empfundene Auftreten von Schweißausbrüchen und Hitzewallungen, was unter anderem in der groß angelegten WISDOM-Studie und in einer Metaanalyse von 24 doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien von Maclennan et al. gezeigt wurde (Welton et al., 2008; Maclennan et al., 2004). Dasselbe konnte von Cardozo et al. für die Urogenitalatrophie bei postmenopausalen Frauen gezeigt werden (Cardozo et al., 1998). Zudem findet sich durch die Einnahme eine Reduktion der Frakturrate der Wirbelsäule und der Hüfte durch osteoprotektive Effekte des Östrogens sowie ein protektiver Effekt für das Auftreten eines Kolonkarzinoms bei kombinierter Therapie (Anderson et al., 2004; Rossouw et al., 2002).

Als wahre „Wunderwaffe“ gegen jede Art von Alterserscheinungen und „ewiger Jungbrunnen“ wurde die Einnahme von weiblichen Geschlechtshormonen vermarktet und in Anzeigen und Werbespots mit Jugendlichkeit, Schönheit und Weiblichkeit assoziiert. Das in den 60er Jahren in den USA veröffentlichte Buch *„Feminine Forever!“* von Robert A. Wilson, das in Deutschland unter dem Titel *„Die vollkommene Frau. Keine*

*kritischen Jahre mehr. Östrogen; Geschenk der Wissenschaft*“ erschien, avancierte schnell zum Bestseller und verbreitete in der Gesellschaft den Gedanken, dass das Klimakterium und die Postmenopause nur ein Hormonmangelzustand durch die nachlassende Funktion des Ovars seien und somit komplett umgänglich und beherrschbar. Jede Frau in der heutigen Zeit könne somit selbst entscheiden „für immer feminin“ zu bleiben (Wilson, 1966; Wilson & Lutz, 1966). In kurzer Zeit wurde Premarin durch forcierte Vermarktung das meistverschriebene „Medikament“ der USA (Barrett-Connor et al., 2005).

Allein schon der damals verwendete Begriff der Hormonersatztherapie vermittelte der Frau, dass ihrem Körper etwas fehlt, das von außen zugeführt werden muss. Dass die Menopause aber von jeder Frau in einem bestimmten Alter durchlebt wird und ein physiologischer, natürlicher Prozess ist, trat dabei völlig in den Hintergrund. Expertenkreise einigten sich wegen dieser Irreführung der Nomenklatur vor einigen Jahren auf den Begriff der Hormontherapie (Barrett-Connor et al., 2005). Immer weitere Verbreitung findet auch der Ausdruck „Hormone Treatment“, also schlicht Hormonbehandlung, da er keine Assoziation mit der Therapie eines Krankheitszustandes mehr zulässt.

## **1.2 Hormontherapie und Brustkrebserkrankung**

In den 80er und 90er Jahren wurden erste Stimmen laut, die Hormontherapie auch mit negativen Folgen für die Gesundheit verknüpften (Persson et al., 1996; Colditz et al., 1995). Diese Aussagen beruhten aber nur auf Beobachtungen und keinen randomisierten, prospektiven Studien. Trotzdem wurde dadurch die einhellige Begeisterung für Hormonanwendung gedämpft. Es entstand ein öffentliches Interesse an weiteren Recherchen. Eine Reihe groß angelegter prospektiver, teilweise randomisierter und Placebo-kontrollierter Studien wie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), WHI (Women's Health Initiative), PEPI-Trial (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention), Million Women Study, E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale) und die WISDOM-Studie (Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause) starteten zu dieser Zeit und beleuchteten viele, der Hormontherapie zugeschriebenen, positiven und negativen Effekte neu. Das Ziel von HERS I und II war den Stellenwert eines

kombinierten Hormonpräparates als Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und deren Komorbiditäten bei Frauen zu prüfen (Hulley et al., 1998; Grady et al., 2002). Der WHI-Trial in den USA war als eine Krankheits-Präventions-Studie aufgebaut. Der Effekt einer Hormonsubstitutionstherapie auf die Inzidenz von häufigen chronischen Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Lungenembolie, Schlaganfall und Oberschenkelhalsfraktur sollte beleuchtet werden (Anderson et al., 2004; Rossouw et al., 2002). Die PEPI-Studie untersuchte die Veränderungen der mammographischen Dichte während der Anwendung von drei verschiedenen Hormonkombinationspräparaten respektive eines Östrogen-Monopräparats und eines Placebos (Greendale et al., 1999). Die Million Women Study in Großbritannien dagegen war als Beobachtungsstudie designt und sollte gezielt die Wirkung verschiedener Hormontherapiepräparate auf das Auftreten einer invasiven Brustkrebserkrankung erforschen (Beral, 2003). In Frankreich analysierte die E3N-Kohortenstudie den Zusammenhang von Ernährung und Krebserkrankungen sowie von Hormontherapie und Krebserkrankungen bei postmenopausalen Frauen, wobei jede Art von Malignom ebenso wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Osteoporose erfasst wurden (Clavel-Chapelon et al., 1997). Die WISDOM-Studie verglich die Lebensqualität von postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormontherapie in der Postmenopause (Welton et al., 2008).

Für größtes Aufsehen in der Fachwelt und auch in der breiten Öffentlichkeit sorgte im Sommer 2002 der vorzeitige Abbruch eines Armes der prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten WHI-Studie. Die damals veröffentlichten Ergebnisse zeigten, dass Frauen, die regelmäßig ein kombiniertes Östrogen-Gestagen-Präparat einnahmen, ein erhöhtes Risiko sowohl für kardiovaskuläre Erkrankungen, thrombotische und embolische Ereignisse, als auch für eine Mammakarzinomerkrankung aufwiesen. Die gefundenen positiven Effekte wie eine sinkende Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen und Kolonkarzinomen im gleichen Kollektiv traten völlig in den Hintergrund (Rossouw et al., 2002). Es markierte sich umgehend ein rapider Abfall in der Verschreibung von Hormonpräparaten in der westlichen Welt: In den USA kam es innerhalb eines Vierteljahres nach Bekanntwerden der Daten zu einer Senkung der Anwendung von Hormontherapie um 18% (Haas et al., 2004). Bereits Ende 2002 wurden 46% weniger kombinierte Hormonpräparate verschrieben als noch ein halbes Jahr zuvor im Juni 2002 (Buist et al., 2004). Ein Jahr später waren es sogar 66% we-

niger als im gleichen Zeitraum des Vorjahres (Hersh et al., 2004). Das Verordnungsvolumen von Hormonpräparaten ist auch weiterhin jährlich rückläufig, heißt es im Gesundheitsreport 2011 der Techniker Krankenkasse: wurden im Jahr 2000 noch 49,3% aller Frauen zwischen 55-59 Jahren Hormonpräparate verordnet, waren es 2010 nur noch 13,2% (Gesundheitsreport TKK, 2011). In Deutschland sank die Anwendung von Hormontherapie signifikant nach Bekanntwerden der WHI-Ergebnisse, Du et al. vergleicht Zeiträume von 1997 bis 1999 und 2003-2004 miteinander und findet einen Abfall der Anwendung von 40,2% auf 16,9% über alle Altersklassen verteilt. Er beschreibt diese Entwicklung sogar als eine „prä- und post-WHI-Ära“ (Du et al., 2007).

Fast gleichzeitig machte sich eine fallende Inzidenz von Brustkrebserkrankungen bemerkbar. Verglichen mit 2002 sank die Zahl der neuen Brustkrebserkrankungen in den USA 2003 um 6,7%. Vergleicht man die Jahre 2001 und 2004 miteinander ist dieser Trend in der jährlichen, alters-adjustierten Inzidenz mit 8,6% noch deutlicher. Besonders bemerkbar machte sich die Abnahme der neu aufgetretenen Mammakarzinomfälle in der Gruppe der 50-69-jährigen Frauen und der fallenden Inzidenz von Östrogenrezeptor-positiven Mammatumoren (Ravdin et al., 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Jemal et. al. mit einem deutlichen Abfall der Inzidenz von Brustkrebserkrankungen in der Altersgruppe der 50-69-jährigen in den Jahren 2002-2003, vor allem Östrogenrezeptor-positive Karzinome betreffend. Diese Daten legen zum einen erste Erfolge des ausgebauten Mammographiescreenings nahe zum anderen einen Früh-Nutzen des sinken Einsatzes von Hormonpräparaten zur Behandlung menopausaler Beschwerden nach Veröffentlichung der WHI-Daten (Jemal et al., 2007).

### **1.3 Aktuelle Zahlen zu Brustkrebs und aktuelle Empfehlungen der DGGG zur Hormontherapie**

Laut der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) ist Brustkrebs jährlich mit Abstand der häufigste bösartige Tumor bei Frauen. Im Jahr 2004 wurden 57.230, im Jahr 2006 57.970 Brustkrebsneuerkrankungen in Deutschland verzeichnet, damit hat Brustkrebs einen Anteil von 26,8% aller Karzinom-Neuerkrankungen bei der Frau (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011). Mittlerweile liegt das Lebenszeitrisiko einer Frau an

Brustkrebs zu erkranken bei 12%, das entspricht ungefähr jeder achten Frau (Interdisziplinäre S3-Leitlinie, DKG und DGGG, 2012). Auch bei der Mortalität von Tumorerkrankungen bei Frauen führt das Mammakarzinom mit 24% im Jahr 2010 und liegt mit 2% auf Platz 10 aller Todesursachen beim weiblichen Geschlecht (GeKiD; Statistisches Bundesamt Deutschland, 2011).

Nicht zuletzt wegen seiner hohen Inzidenz, Prävalenz und Mortalität und somit großer Bedeutung für die Gesellschaft ist das Mammakarzinom und sein Zusammenhang mit Hormontherapie seit Jahren zentraler Punkt der endokrinologisch-gynäkologischen Forschung.

Die aktuelle interdisziplinäre S3-Leitlinie zu Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) aus dem Jahr 2009 beschäftigt sich intensiv mit dem kontrovers diskutierten Thema. Sie empfiehlt eine systemische Hormontherapie (HT) zur Behandlung von Hitzewallungen nur nach genauem Abwägen der Nutzen und Risiken, wie Erhöhung des Schlaganfallrisikos, des Risikos für eine tiefe Beinvenenthrombose und der Entwicklung eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms. Die alleinige Verbesserung der Lebensqualität oder Milderung von Alterungsprozessen der Haut stellt keine Indikation mehr dar.

Eine lokale Applikation von Östrogen bei alleiniger, symptomatischer Vaginalatrophie oder bei rezidivierenden Harnwegsinfekten wird befürwortet, da die systemischen Nebenwirkungen dadurch zu vernachlässigen sind.

In der Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des kolorektalen Karzinoms hat die Hormonanwendung keinen Stellenwert mehr.

Eine HT ist nach behandeltem Mammakarzinom kontraindiziert, da sie das Risiko für ein Rezidiv steigert. Das Risiko einer HT nach behandelten Endometrium-, Ovarial- oder kolorektalen Karzinomen ist nicht ausreichend untersucht und somit kann keine Aussage getroffen werden.

Alternative Therapien wie Phytoöstrogene und nichthormonale Therapien unterstützt die DGGG generell nicht, da mögliche Risiken zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend bewertet werden können (Albring, 2010).



## 1.4 Die Perimenopause

Der Zeitraum zwischen Prämenopause und Beginn der Postmenopause wird in der allgemein gängigen Literatur als Perimenopause bezeichnet. 1996 wurde unter der Regie der World Health Organization eine Arbeit vorgelegt, die sich intensiv mit der Nomenklatur des weiblichen, reproduktiven Alterns beschäftigt. Die Perimenopause umfasst in dieser Definition die Zeitspanne ab den ersten Zyklusunregelmäßigkeiten, beginnenden klinischen Symptomen und schwankenden Hormonleveln, inklusive des ersten Jahres nach der letzten Periode (WHO scientific group, 1996). In den späten 1990er Jahren wurden Studien, die sich mit der Gesundheit von Frauen beschäftigten, in den USA stark unterstützt, da sich die geburtenreiche Nachkriegsgeneration im menopausalen Übergang befand und damit ein verstärktes Interesse aufkam diese Phase im Leben einer Frau besser zu verstehen (Seifert-Klauss, 2013). Im Rahmen dieser Bemühungen wurde der Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) einberufen, um - aufbauend auf der WHO-Definition - diese zu erweitern und eine standardisierte Einteilung des weiblichen Alterungsprozesses festzulegen, damit eine Vergleichbarkeit von internationalen Studien, die sich mit diesen Lebensabschnitten beschäftigen, gewährleistet ist (Soules et al., 2001). Die STRAW-Kriterien umfassen 8 Stufen des weiblichen Alterungsprozesses, der Nullpunkt ist der Zeitpunkt der Menopause. Die Stufen -5 bis -3 beziehen sich auf den Zeitraum der Reproduktionsphase (früh, Höhepunkt, spät), die Stufen -2 und -1 bilden die frühe und späte menopausale Transition ab, die Stufen +1 und +2 stehen für die frühe bzw. späte Postmenopause. Als Eingruppierungskriterium dienen lediglich das Zyklusmuster und der FSH-Wert. Die Perimenopause schließt den menopausalen Übergang (Stufe -2 und -1), die Menopause (Stufe 0) und die ersten 12 Monate der frühen Postmenopause (Stufe +1) ein. Als Beginn der Perimenopause wird das Auftreten von Zyklusschwankungen von sieben oder mehr Tagen und erhöhte FSH-Level festgelegt. Die mittlere bzw. späte Perimenopause tritt ein, wenn die Zykluslänge mindestens 60 Tage oder länger beträgt. Beide Stufen zusammen umfassen einen variablen Zeitraum von meist mehreren Jahren. Das erste Jahr nach der Menopause, deren Zeitpunkt erst retrospektiv nach 12-monatiger Amenorrhoe festgelegt werden kann, gehört definitionsgemäß noch zur Perimenopause (Soules et al., 2001).

Prior et al. regen eine noch breitere Definition der Perimenopause an. Sie legen denn Beginn der Perimenopause bei noch regelmäßig menstruierenden Frauen in der späten Reproduktionsphase als das Neu-Auftreten von mindestens 3 von 9 charakteristischen Symptomen wie eine stärkere oder längere Monatsblutung, die Verkürzung des Menstruationszyklus, Nachtschweiß und sechs weiteren Symptomen fest. Somit tritt die Perimenopause nach dieser Interpretation bei symptomatischen Frauen mit noch regelmäßiger Periodenblutung schon mit 35 Jahren oder sogar jünger ein und dauert viel länger als vormals angenommen. Zyklusunregelmäßigkeiten kommen erst im Verlauf hinzu und markieren den Anfang des frühen menopausalen Übergangs (Prior, 2005b; Prior et al., 2013).

Aufgrund der typischerweise während der Perimenopause (nach STRAW) erhöhten und überphysiologischen Östrogenspiegeln und der geringen Opposition bei gleichzeitig erniedrigten Progesteronspiegeln (Santoro et al., 1996; Prior, 1998; Soules et al., 2001) ist besonders hormonabhängiges Gewebe, wie es im Endometrium und Brustdrüsengewebe vorkommt, anfällig für übermäßige Proliferation und eine mögliche Entartung. Hale et. al. beschreibt die Perimenopause mit ihrer Östrogendominanz deswegen als „window of risk“ für hormonabhängige Erkrankungen (Hale et al., 2002).

Diese These wird unterstützt durch die Resultate aus den bereits oben aufgeführten groß angelegten Studien: Aus den Daten der WHI-Studie (randomisiert-kontrollierte Studie und Beobachtungsarm) konnte gezeigt werden, dass Hormontherapie nicht nur das Brustkrebsrisiko der Anwenderinnen insgesamt erhöht, sondern Anwenderinnen in den ersten 5 Jahren nach Eintritt der Menopause einem besonders hohen Risiko zu erkranken ausgesetzt sind. Wird die Hormontherapie mehr als fünf Jahre nach Eintritt der Menopause begonnen, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken signifikant niedriger, jedoch weiterhin höher als bei Nicht-Anwenderinnen (Chlebowski et al., 2013; Chlebowski et al., 2010; Prentice et al., 2008; Prentice et al., 2009). Die Menopause wurde in diesem Zusammenhang unscharf definiert als Start der Einnahme eines Hormonpräparates oder richtigerweise als letzte Menstruationsblutung. Da anzunehmen ist, dass vor allem Frauen während des menopausalen Übergangs auf Grund von zunehmenden vasomotorischen Symptomen die Einnahme eines Hormonpräparates beginnen, und die folgenden 12 Monate nach der Menopause per definitionem auch noch zur Perimenopause zählen, ist davon auszuge-

hen, dass ein größerer Anteil der Gruppe der Hormontherapie-Anwenderinnen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Eintritt der Menopause in Wirklichkeit noch perimenopausal waren. Zu vergleichbaren Ergebnissen eines höheren Mammakarzinom-Risikos mit kürzerem Abstand einer Hormontherapie Einnahme zur Menopause gelangten auch Subanalysen der Million Women Study (Beral et al., 2011) und der französischen E3N-Kohorte (Fournier et al., 2009).

Postmenopausale Hormontherapie war bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. In den wenigsten Fällen wurde jedoch die Gruppe der perimenopausalen Frauen differenziert betrachtet. Diese Phasen sind bezüglich der hormonellen Situation sehr unterschiedlich. In der Perimenopause finden sich sehr stark schwankende Östrogenspiegel und keine einheitliche Situation. In der Postmenopause hingegen sind die Hormonkonzentrationen relativ stabil auf niedrigem Östrogen- und Progesteroniveau.

## **1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Viele Patientinnen haben auf Grund des schlechten Rufes, den Hormontherapie in den letzten Jahren bekommen hat, sehr große Angst vor der Behandlung mit Hormonen, besonders vor der Gefahr in Folge der Anwendung Brustkrebs zu entwickeln (Tiihonen et al., 2011). Trotz starker, behandlungswürdiger menopausaler Symptome wagen sie nicht eine Einnahme bzw. Applikation von Hormonen zu beginnen bzw. fortzuführen. Die Angst dadurch Brustkrebs auszulösen ist zu groß.

Auf der anderen Seite stehen die Patientinnen, die über Jahre hinweg bereits Hormone eingenommen haben und bei denen nun die Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt wurde. Viele der Frauen fühlen sich schuldig oder beschuldigen ihren Arzt, da sie über Jahre hinweg Medikamente eingenommen haben, die zu einer unter Umständen tödlich verlaufenden Erkrankung geführt haben.

Auf beiden Seiten ergeben sich viele offene Fragen, die vor allem für die Beratung in der gynäkologischen Praxis eine große Rolle spielen. Insgesamt ist noch wenig darüber bekannt, welchen Einfluss vorausgegangene Hormontherapie auf den Verlauf einer Brustkrebserkrankung nimmt. Die Datenlage zur Mammakarzinomprognose bei

ehemaligen Hormontherapie-Anwenderinnen ist unklar, einige Studien sehen einen günstigeren Verlauf (Schuetz et al., 2007; Schairer et al., 1999; Fowble et al., 1999; Christante et al., 2008; Cheek et al., 2002; Newcomb et al., 2008; Brewster et al., 2007), einige sind unentschieden (Khan et al., 2007) und andere sehen sogar die Tendenz zu einem schlechteren Verlauf (Chlebowski et al., 2010; Beral, 2003). Darüber hinaus wurde bei den bisherigen Untersuchungen nicht zwischen post- und perimenopausalen Patientinnen unterschieden.

Für die Patientin in der Praxis ist es aber von enormer Wichtigkeit zu wissen, ob die ehemalige Einnahme von Hormonpräparaten sie nun in eine günstigere oder schlechtere (Ausgangs-) Situation bringt, um mit ihren Schuldgefühlen und -zuweisungen besser umgehen zu können.

Deshalb soll die vorliegende Arbeit durch die Auswertung des Verlaufes von über 1000 Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomfällen folgende Fragen beantworten:

- Unterscheiden sich die prognostischen Faktoren eines Mammakarzinoms ehemaliger HT-Anwenderinnen von Nicht-Anwenderinnen?
- Gibt es Unterschiede in der Prognose der Mammakarzinomerkrankung nach HT-Anwendung abhängig vom Menopausenstatus bei Diagnosestellung?

## 2 Patientenkollektiv und Methoden

Dieser retrospektiven, monozentrischen Analyse liegen die klinischen Daten von 1.247 Patientinnen zugrunde, die zwischen den Jahren 1984 bis 2006 in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit einer Hormonrezeptor-positiven Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurden. Die Daten wurden in den Jahren 2008 und 2009 erhoben.

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Mammakarzinom Fälle nach Jahr der Erstdiagnose, Abbildung 2 nach Geburtsjahrgang der Patientin.

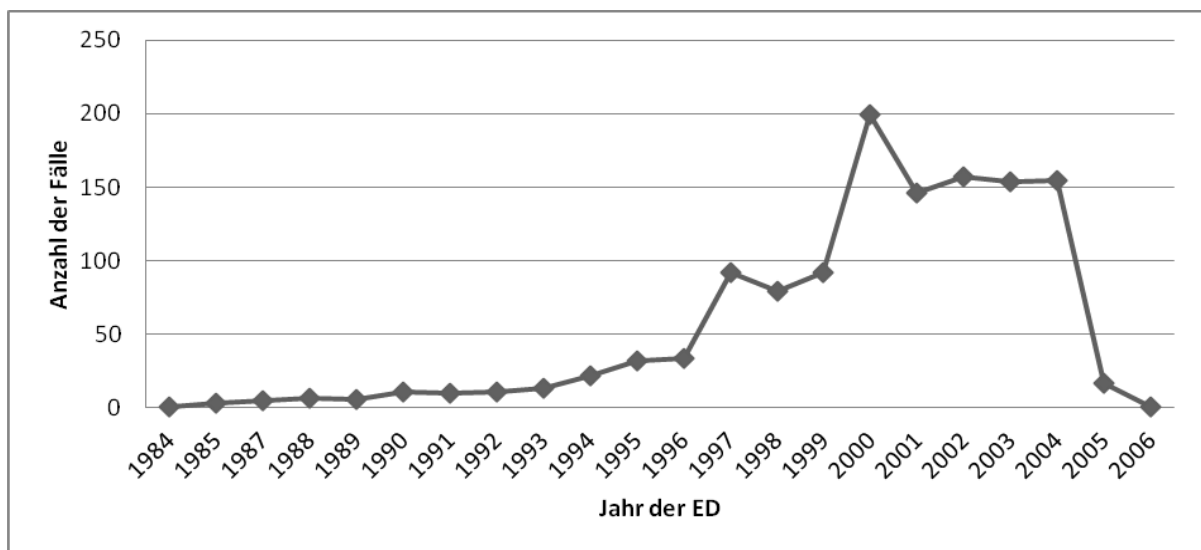


Abbildung 1 Fallzahlverteilung nach Jahr der Erstdiagnose

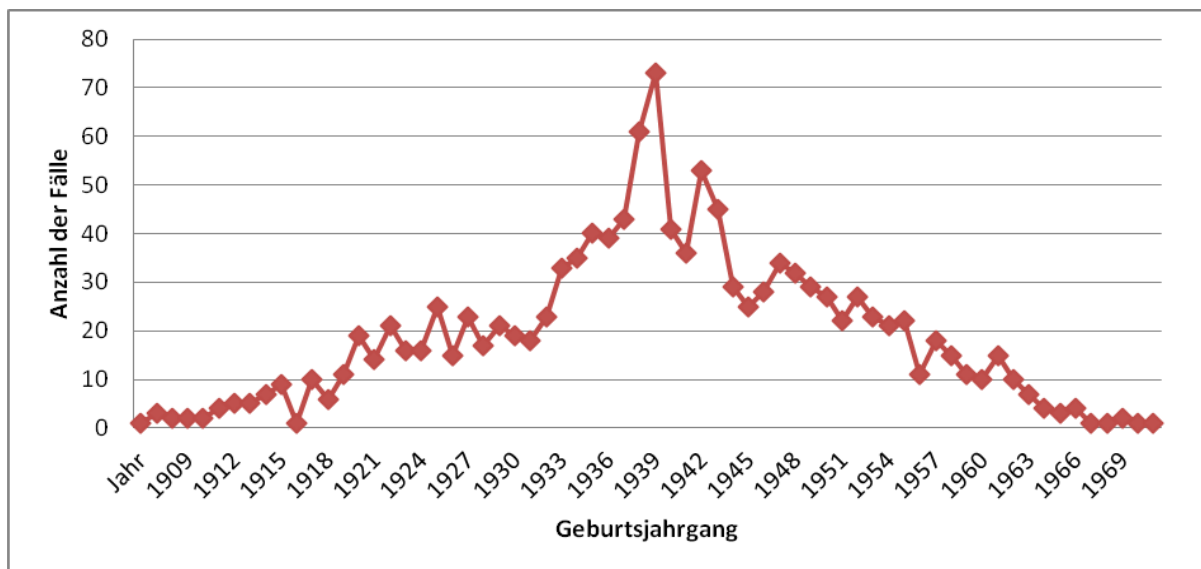


Abbildung 2 Fallzahlverteilung nach Geburtsjahrgang

## 2.1 Datenerhebung und Dokumentation

### 2.1.1 Patientenkollektiv

Die Patientinnen wurden mit Hilfe der bereits bestehenden, klinikeigenen Brustkrebsdatenbanken „MaCa 2000“ und „MaCa 99“ identifiziert. Die darin registrierten Mammakarzinomerkrankungen (n = 4.582) wurden nach dem Kriterium der Rezeptorpositivität gefiltert. Damit ergaben sich 3.442 Hormonrezeptor-positive Brustkrebsfälle. 1.247 von diesen wurden in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar München primär behandelt und fanden somit auf Grund vollständig erhebbarer Daten des Primärtumors Eingang in die folgende Auswertung.

55 in-situ Karzinome, 48 Rezidivkrankungen und 91 primär metastasierte Fälle gingen nicht in die Hauptberechnungen ein, sondern wurden ausgeschlossen, um ein homogeneres Datenkollektiv zu erreichen. Dadurch ergab sich eine verbleibende Gruppe von 1.053 Patientinnen mit primärem, nicht metastasiertem, invasivem Mammakarzinom, deren Daten die Grundlage der Berechnungen in der vorliegenden Studie bilden. Das Consort-Diagramm in Abbildung 3 zeigt die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs.

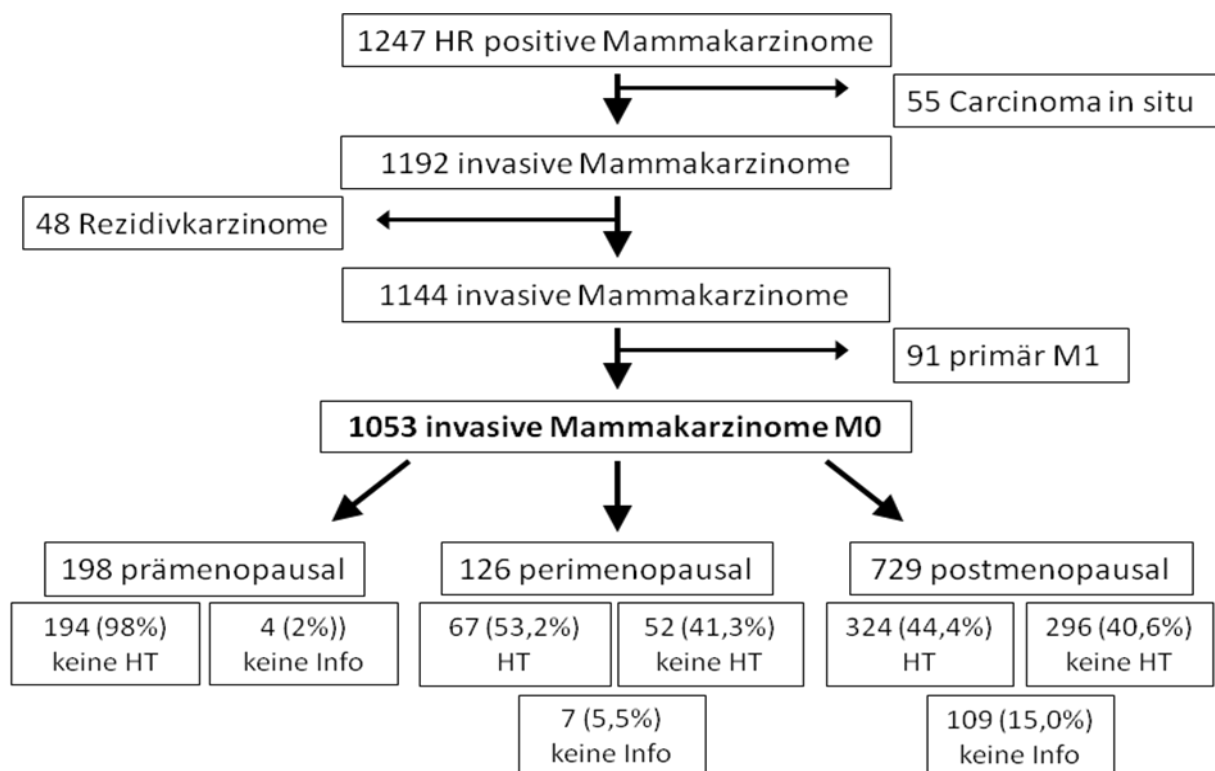


Abbildung 3 Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs

### 2.1.2 Gruppeneinteilung

Die zu analysierenden Fälle wurden in Gruppen unterteilt. Die Gruppierung der Patientinnen erfolgte in Abhängigkeit von ihrem Menopausenstatus und der Anwendung von Hormonsubstitution vor der Brustkrebsdiagnose:

198 (19%) der Patientinnen waren prämenopausal, 126 (12%) waren perimenopausal und 729 (69%) waren postmenopausal. Von 53 Prozent der perimenopausalen Frauen und von 44 Prozent der postmenopausalen Frauen war bekannt, dass sie Hormontherapie vor ihrer Brustkrebsdiagnose angewendet hatten. (s. Abbildung 3)

Als perimenopausal wurden Frauen eingestuft, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

- Alter zwischen 45-55 Jahren
- Letzte Periodenblutung vor  $\leq 12$  Monaten (Ausnahme: Z.n. Hysterektomie)
- klinische Symptomatik (klimakterische Beschwerden wie Zyklusunregelmäßigkeiten, Hitzewallungen)
- Serumwerte von Estradiol  $> 30$  pg/ml und FSH  $> 10$  mIE/ml

Als postmenopausal galten Frauen, bei denen entweder seit mehr als 12 Monaten keine Regelblutung mehr stattgefunden hatte oder eine beidseitige Eierstockentfernung bekannt war oder deren Hormonwerte sie als postmenopausal klassifizierten (Serumwerte FSH  $> 10$  mIE/ml und Estradiol  $< 10$  pg/ml).

Diese drei Gruppen (prä-, peri- und postmenopausale Frauen) wiederum wurden danach aufgeteilt, ob die Frauen vor der Brustkrebsdiagnose Hormontherapie (HT) angewendet haben oder nicht. Somit ergab sich eine Subgruppe mit HT-Anwendung, eine Subgruppe ohne HT-Anwendung und eine Subgruppe, in der nicht bekannt war, ob HT angewendet worden war (s. Abbildung 3). Als Hormontherapieanwendung galt die Einnahme von HT über jeglichen Zeitraum. Alle Darreichungsformen und Dosierungen einer HT wurden berücksichtigt. In Abbildung 4 ist die Verteilung von HT-Anwendung in den Subgruppen graphisch verdeutlicht. Die Gruppen der postmenopausalen (n=729) und perimenopausalen (n=126) Patientinnen gingen in die Auswertung ein.

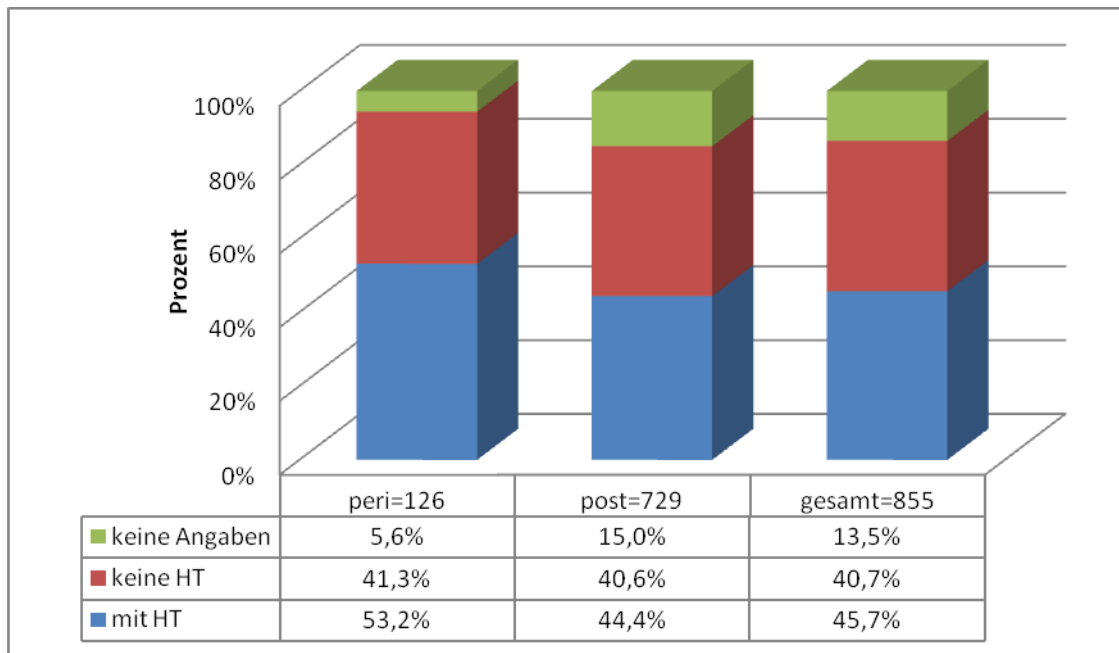


Abbildung 4 Verteilung der HT-Anwendung in der peri- und postmenopausalen Gruppe

### 2.1.3 Dokumentation

Die zu untersuchenden Parameter wurden den Patientenakten zu stationären Aufenthalten, Chemotherapien und Nachsorgeterminen, die alle in Papierform vorlagen, entnommen. Alle Patientinnen gaben bei der Klinikaufnahme schriftlich ihr Einverständnis zur Aufbewahrung und Analyse von Gewebe- und Blutproben zum Zwecke der Wissenschaft (Anhang1) und zur Weiterleitung der patientenspezifischen Daten an das Tumorregister München.

Zur übersichtlichen Datenerfassung wurde eine Tabelle, die alle Basisdaten bezüglich der Primärerkrankung der Patientin anonymisiert erfasste, in Excel 2007 erstellt.

Folgende Parameter wurden erhoben:

Daten zur Patientin:

- Patientennummer zur Identitätsverschlüsselung (übernommen aus den beiden ursprünglichem „MaCa 99“ und „MaCa 2000“-Verzeichnissen)
- Geburtsdatum



- Alter bei der Diagnosestellung
- Menopausenstatus (prä-, peri-, postmenopausal)
- Anwendung von Hormontherapie, wenn ja, welcher Art und über welchen Zeitraum
- Familiäre Brustkrebsbelastung
- Größe, Gewicht und BMI bei Diagnosestellung
- Z. n. Hysterektomie (ja/nein)
- Sterbedatum
- Todesursache

Daten zum Primärtumor und zur Therapie:

- Diagnosedatum
- Tumor-Stadium und Unterstadium (Tis – T4)
- Seite (links/rechts)
- Tumorgöße in Zentimeter und Vorliegen von Multizentrität
- Nodalstatus (N0 oder N+)
- Grading (G1, G2, G3, Gx)
- Resektionsränder (R0, R1, Rx)
- Art der Operation (BET, ME oder „keine OP“)
- Art der adjuvanten Therapie (RTx, CTx, endokrine Therapie oder die Kombination dieser)
- Histologie (duktal, lobulär, duktulo-lobulär, sonstige)
- Immunhistochemie (Stärke der Positivität der Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren nach dem Remmele-Score, Her2-neu)

#### **2.1.4 Nachbeobachtung**

Die Brustkrebsdiagnose wurde bei allen untersuchten Frauen im Zeitraum zwischen 1984 und 2006 im Klinikum rechts der Isar gestellt. Der Verlauf der Erkrankung wurde durch die klinikeigene Patientendatenbank, das Tumorregister München und in einigen Fällen durch Anschreiben von nachbehandelnden, niedergelassenen Gynäkologen verfolgt. Der Beobachtungszeitraum endete im Verlauf des Jahres 2009, einschließlich Januar 2010, jeweils abhängig vom letzten Nachsorgetermin oder dem letzten Datenbankeintrag.

Im Rahmen der Nachbeobachtung wurde der Zeitpunkt des Auftretens von Lokalrezidiven, kontralateralen Brustkrebserkrankungen, ipsilateralen LK-Metastasen und Fernmetastasen, deren Lokalisation, sowie der letzte Zeitpunkt des gesicherten Überlebens bzw. das Sterbedatum dokumentiert. Dabei wurde noch differenziert, ob die Patientin an ihrem Tumorleiden oder an einer anderen Ursache verstorben ist.

Patientinnen galten als primär metastasiert, wenn Fernmetastasen innerhalb von sechs Monaten nach der primären Krebsdiagnose auftraten.

## 2.2 Methoden

Die Dokumentation und Aufbereitung der Studiendaten erfolgte mit einer im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2007 angelegten Datenbank. Die statistische Auswertung wurde mit der Software PASW Statistics 18 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Beratende Unterstützung bei der Datenanalyse erfolgte durch Herrn Dr. Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

Zunächst wurden alle patientenbezogenen anamnestischen und klinischen Variablen deskriptiv ausgewertet: Für alle kontinuierlichen Merkmale wurden dabei Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet (Alter, BMI) und mit dem Student t-Test zwischen unabhängigen Patientensubgruppen verglichen. Für nominal-skalierte Variablen (familiäre Belastung, Art der OP, adj. RTx, adj. endokrine Therapie, adj. CTx) und Merkmale mit ordinalem Skalenniveau (T-Stadium, N-Stadium, Grading) wurden Häufigkeitsverteilungen in absoluten Werten und gültigen Prozent (d.h. die Bezugsgröße ist die Summe der jeweils auswertbaren Fälle) angegeben. Kontingenztafeln wurden für die Darstellung von Gruppenunterschieden bzgl. kategorialer Merkmale verwendet. Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test wurde geprüft, ob sich unabhängige Patientengruppen hinsichtlich der Verteilung kategorialer Merkmale statistisch signifikant unterscheiden.

Zur illustrativen Beschreibung der Zeit bis zur Progression sowie des Gesamtüberlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Basierend auf den Kaplan-Meier-Analysen wurden mediane Ereignisdauern berechnet und als vergleichende Maßzahlen angegeben. Als Progression wurde jegliches Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines Lokalrezidivs, eines axillären Rezidivs, einer kontralateraler Brustkrebs-erkrankung oder das Auftreten von Fernmetastasen definiert.

Der log-rank Test wurde benutzt um die Verteilung von Ereignissen zwischen den einzelnen Subgruppen zu vergleichen. Darüber hinaus wurden Unterschiede zwischen den Überlebens- und Progressionszeiten zwischen unabhängigen Patientengruppen mittels multivariater Cox-Regressionsanalysen unter Einbeziehung von allgemein anerkannten Einflussgrößen wie Alter, Tumor-Stadium, Lymphknoten-Status, Hormontherapie-Anwendung, BMI, histologischem Typ, Grading, Art der OP, adj. endokrine Therapie und adj. CTx als Kovariablen ausgewertet.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig zu einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Eine Korrektur von p-Werten zur Vermeidung einer Inflation des Fehlers erster Art wurde, um über-konservative Ergebnisse in Anbetracht der Vielzahl vorgenommener Vergleiche zu vermeiden, nicht berücksichtigt. Da für alle statistischen Vergleiche und Zusammenhangsanalysen p-Werte angegeben wurden, kann post-hoc eine informelle Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen werden (Saville, 1990).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientinnencharakteristika

##### 3.1.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Die betrachteten Patientinnen waren zwischen 27 und 94 Jahren alt. Das mediane Alter betrug 44 Jahre in der prämenopausalen Gruppe (Spanne von 27-51 Jahren), 51 Jahre in der perimenopausalen Gruppe (Spanne von 41-58 Jahren) und 63 Jahre in der postmenopausalen Gruppe (Spanne von 39-94 Jahren). Das mittlere Alter der prämenopausalen Frauen war 43 +/- 5 Jahre, der perimenopausalen 51 +/- 4 Jahre und der postmenopausalen 65 +/- 9 Jahre. Abbildung 5 illustriert die Altersverteilung in den drei Gruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

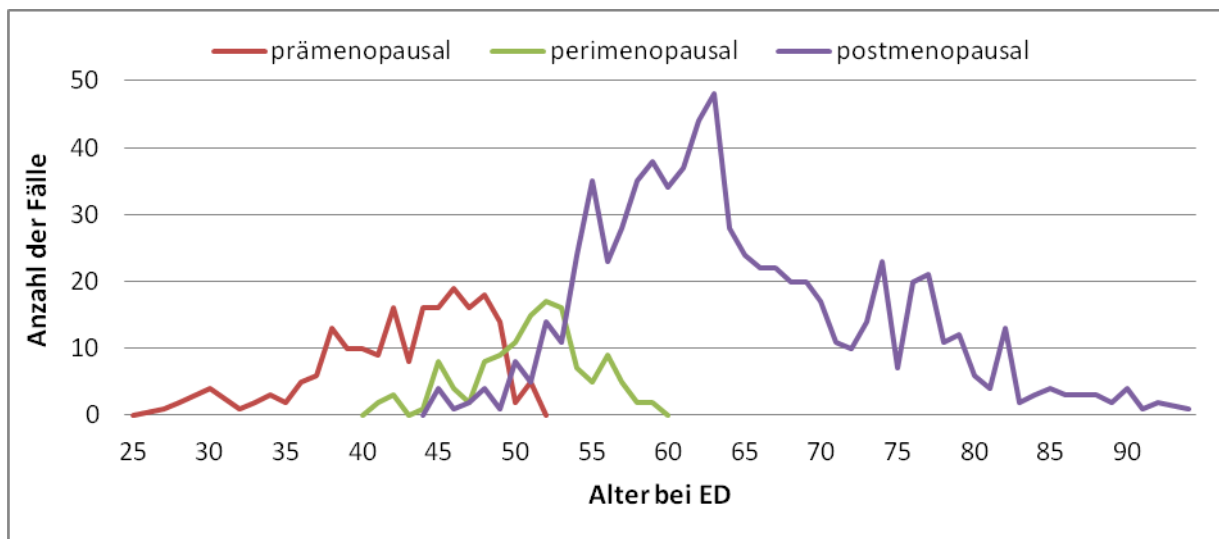


Abbildung 5 Verteilung des Alters bei Erstdiagnose (ED) in den drei Gruppen (n=1053)

### **3.1.2 Art der angewendeten Hormontherapie**

Bei 48 (72%) der perimenopausalen Frauen und 264 (82%) der postmenopausalen Frauen war die Art der angewendeten HT bekannt. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die einzelnen Zusammensetzungen und Applikationsformen. Frauen in der Perimenopause nahmen überwiegend ein kombiniertes Östrogen-Gestagen-Präparat oral (52,1%) ein, Frauen in der Postmenopause nahmen am häufigsten zu gleichen Teilen konjugierte orale Östrogene (32,6%) oder orale Östrogen-Gestagen-Kombinationen (32,6%) ein. Das Verhältnis einer Östrogenmonotherapie zu einer kombinierten Östrogen-Gestagen Hormontherapie lag bei 21% zu 62% in der Gruppe der perimenopausalen Patientinnen, respektive 45% zu 44% in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen.

Eine Analyse, welchen prognostischen Einfluss die Art und Darreichungsform der angewandten Hormontherapie hat, wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht durchgeführt.

<b>Präparat</b>	<b>Perimenopausal n= 48</b> (48 von 67 HT-Nutzern)	<b>Postmenopausal n= 264</b> (264 von 324 HT-Nutzern)
E mono oral	0	5 (1.9%)
E konjugiert oral	4 (8.3%)	86 (32.6%)
E transdermal	6 (12.5%)	28 (10.6%)
E & G oral (70% NETA, 18% LNG, 7% Dydrogeston, 4% MPA)	25 (52.1%)	86 (32.6%)
E & G transdermal	1 (2.1%)	12 (4.5%)
E konjugiert & G	4 (8.3%)	19 (7.2%)
Gestagen allein	4 (8.3%)	0
Tibolon	1 (2.1%)	5 (1.9%)
Depotspritzen	3 (6.3%)	10 (3.8%)
Verschiedene Präparate	0	13 (4.9%)

Tabelle 1                      Zusammensetzung und Darreichungsform der angewendeten HT-Präparate

### **3.1.3 Prognostische Faktoren**

Prognostische Faktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, histologische Klassifikation, Alter, BMI und familiäre Belastung zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie die Art der durchgeführten Operation und die adjuvante Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie, endokrine Therapie) wurden als anerkannte Einflussgrößen auf den Verlauf der Mammakarzinomkrankung zwischen HT-Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen in einer Kreuztabelle mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und des Student t-Test verglichen. Dabei wurde wieder nach Menopausenstatus differenziert. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse aus diesen Berechnungen in Mittelwerten mit Standardabweichung bzw. absoluten Häufigkeits- und gültigen Prozentangaben. Bei unbekannter Variable = x wurde nur der absolute Wert angegeben, dieser ging aber nicht in die Prozentangaben ein. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf alle drei Gruppen: mit HT, ohne HT und unbekannte HT-Anwendung.



	<b>Postmenopausale Patientinnen</b>					<b>Perimenopausale Patientinnen</b>																		
	HT-Anwenderinnen		Nicht-Anwenderinnen		gesamt	p-Wert	HT-Anwenderinnen		Nicht-Anwenderinnen		Gesamt	p-Wert												
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%												
<b>Alter +/- SD (in Jahren)</b>	62 +/- 7		66 +/- 10		65 +/- 9		<b>&lt;0,001</b>	52 +/- 3		50 +/- 4		51 +/- 4		<b>&lt;0,001</b>										
<b>BMI +/- SD (in kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,1 +/- 3,8		26,6 +/- 5,1		25,4 +/- 5,0		<b>&lt;0,001</b>	23,2 +/- 3,3		24,8 +/- 5,0		23,8 +/- 4,7		0,07										
<b>familiäre Belastung</b>						0,68						0,81												
unbekannt	8		6		23			0		1		2												
ja	78		25%		65		22%		164		23%		23		34%		17		33%		43		35%	
nein	238		75%		225		78%		542		77%		44		66%		34		67%		81		65%	
<b>T-Stadium</b>						<b>&lt;0,001</b>						0,12												
unbekannt	11		13		31			1		4		5												
T1	198		63%		124		44%		366		52%		41		62%		28		58%		70		58%	
T2	94		30%		108		38%		241		35%		18		27%		15		31%		39		32%	
T3	13		4%		18		6%		41		6%		4		6%		3		6%		7		6%	
T4	8		3%		33		12%		50		7%		3		5%		2		4%		5		4%	
<b>N-Stadium</b>						0,77						0,14												
Nx	15		31		65			0		1		1												
N0	207		67%		157		59%		415		63%		44		66%		29		57%		75		60%	
N+	102		33%		108		41%		249		38%		23		34%		22		43%		50		40%	

	<b>Postmenopausale Patientinnen</b>							<b>Perimenopausale Patientinnen</b>								
	HT-Anwenderinnen		Nicht-Anwenderinnen		gesamt		p-Wert	HT-Anwenderinnen		Nicht-Anwenderinnen		Gesamt		p-Wert		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%			
<b>Grading</b>								0,46								0,79
unbekannt	10		10		24			2		3		5				
G1	16	5%	11	4%	34	5%		7	12%	3	6%	10	9%			
G2	162	52%	130	46%	343	49%		33	51%	26	53%	62	51%			
G3	136	43%	144	50%	327	46%		24	37%	20	41%	48	40%			
<b>Histologie</b>								0,38								0,07
duktal	209	65%	200	68%	478	66%		42	63%	33	63%	79	63%			
lobulär	53	16%	42	14%	117	16%		9	13%	13	25%	23	18%			
duktulolobulär	12	4%	17	6%	31	4%		4	6%	2	4%	8	6%			
sonstige	50	15%	37	13%	103	14%		12	18%	4	8%	16	13%			
<b>Art OP</b>								<0,001								0,91
keine	1	0%	11	4%				0	0%	0	0%					
ME	104	32%	122	42%				20	30%	16	31%					
BET	217	67%	160	54%				47	70%	36	69%					

	<b>Postmenopausale Patientinnen</b>							<b>Perimenopausale Patientinnen</b>								
	HT-Anwenderinnen		Nicht-Anwenderinnen		gesamt		p-Wert	HT-Anwenderinnen		Nicht-Anwenderinnen		Gesamt		p-Wert		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%			
<b>Adj. RTx</b>								<b>0,01</b>								<b>0,64</b>
unbekannt	9		15		28			5		5		11				
ja	240	76%	194	69%	499	71%		51	82%	40	85%	97	84%			
nein	75	24%	87	31%	202	29%		11	18%	7	15%	18	16%			
<b>Endokrine Therapie</b>								<b>0,76</b>								<b>0,02</b>
unbekannt	11		14		30			2		1		3				
ja	281	90%	248	88%	621	89%		47	72%	47	92%	99	80%			
nein	32	10%	34	12%	78	11%		18	28%	4	8%	24	20%			
<b>Adj. CTx</b>								<b>0,10</b>								<b>0,36</b>
unbekannt	14		16		36			2								
ja	158	51%	113	40%	311	45%		37	57%	31	65%	74	62%			
nein	152	49%	167	60%	382	55%		28	43%	17	35%	46	38%			

Tabelle 2

Prognostische Faktoren bei Diagnosestellung

Bezüglich familiärer Brustkrebsbelastung, Grading, histologischem Typ, adjuvanter Chemotherapie und Lymphknotenbefall wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen der HT-Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen gefunden. Signifikante Werte ergaben sich bei den Tumorstadien, der Art der stattgefundenen Operation, der Verteilung von Alter und BMI sowie der adjuvanten endokrinen Therapie.

Zum Diagnosezeitpunkt der Brustkrebserkrankung hatten postmenopausale HT-Anwenderinnen einen signifikant höheren Anteil an frühen Tumorstadien ( $p < 0,001$  in der Verteilung T1-T4 inklusive Tx, vgl. HT-Anwenderinnen vs. Nicht-Anwenderinnen). Hormontherapie-Anwendung war in dieser Gruppe auch vermehrt mit nodal-negativen Tumoren verknüpft ( $p = 0,77$  in der Verteilung N0 vs. N+, vgl. HT-Anwenderinnen vs. Nicht-Anwenderinnen).

Im Gegensatz dazu fand sich in der perimenopausalen Gruppe kein nennenswerter Unterschied in der Verteilung der T-Stadien ( $p = 0,12$  in der Verteilung T1-T4 inklusive Tx, vgl. HT-Anwenderinnen vs. Nicht-Anwenderinnen). Auch hier ergaben sich unter den HT-Anwenderinnen vermehrt nodal-negative Tumoren, ohne dass in der kleinen perimenopausalen Gruppe Signifikanzniveau erreicht wurde ( $p = 0,14$ ; 34% N+ unter HT-Anwenderinnen vs. 43% N+ unter Nicht-Anwenderinnen). Die Verteilung von Tumor- und Nodalstatus bei Diagnosestellung in der post- und perimenopausalen Gruppe zeigen Abbildung 6 und 7 (Tx und Nx gingen nicht in die Prozentangaben ein).

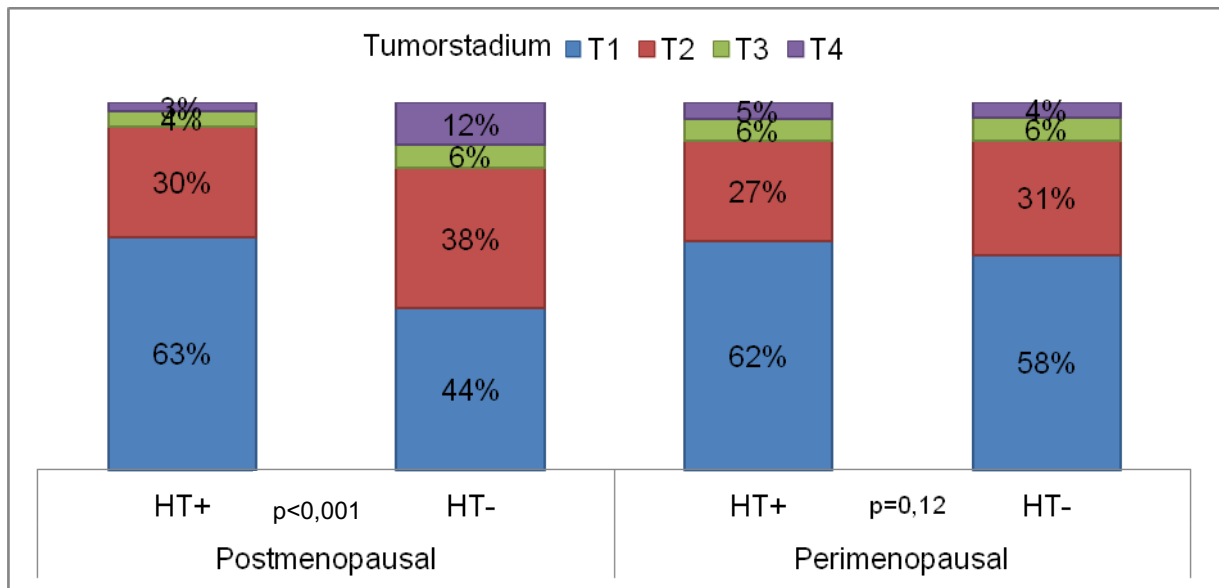


Abbildung 6 Verteilung der T-Stadien bei Diagnosestellung

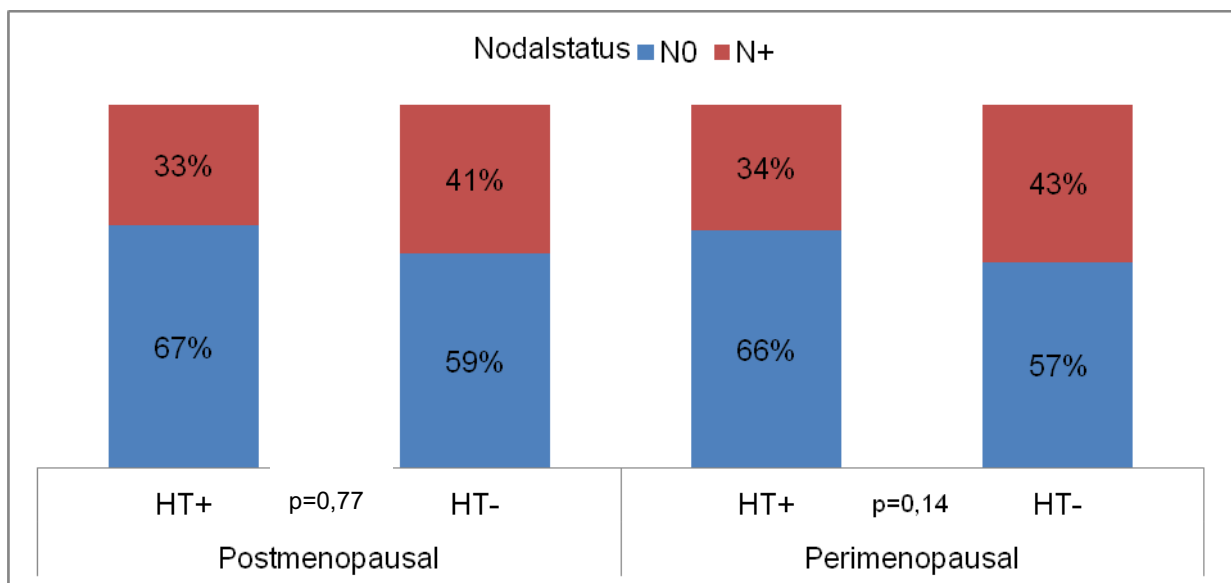


Abbildung 7 Verteilung des Nodalstatus bei Diagnosestellung

Bedeutende Unterschiede ergaben sich bei den postmenopausalen Patientinnen auch für die Art der Operation: HT-Anwenderinnen konnten signifikant öfter brusterhaltend operiert werden (32% ME, 67% BET), während Nicht-Anwenderinnen häufiger mastektomiert werden mussten (42% ME, 54% BET, 4% keine OP;  $p < 0,001$ ). In der perimenopausalen Gruppe waren Mastektomie und brusterhaltende Chirurgie annähernd gleich in den beiden Subgruppen verteilt (30% ME, 70% BET unter HT-

Anwenderinnen vs. 31% ME, 69% BET unter Nicht-Anwenderinnen;  $p=0,91$ ). Zur Veranschaulichung dient Abbildung 8.

Diese Verteilung korrespondiert insbesondere mit der Verteilung der Tumorstadien in der postmenopausalen Gruppe, da kleinere Tumoren auch häufiger brusterhaltend operiert werden können.

Für die Nachbestrahlung fand sich in der Gruppe der postmenopausalen Frauen ein signifikanter Unterschied: So erhielten ehemalige Hormonanwenderinnen häufiger eine adjuvante Strahlentherapie (76% adj. RTx, 24% keine RTx) als Nicht-Anwenderinnen (69% adj. RTx, 31% keine RTx;  $p=0,01$ ). Bei den perimenopausalen Frauen war die Verteilung in beiden Gruppen wie bereits bei der Art der OP sehr ähnlich (82% adj. RTx, 18% keine RTx unter HT-Anwenderinnen vs. 85% adj. RTx, 15% keine RTx unter Nicht-Anwenderinnen;  $p=0,64$ ).

Somit ergänzen sich die Beobachtungen des angewendeten Operationsverfahrens und der adjuvanten Bestrahlung erwartungsgemäß, da brusterhaltend operierte Tumoren leitliniengerecht nachbestrahlt werden müssen.

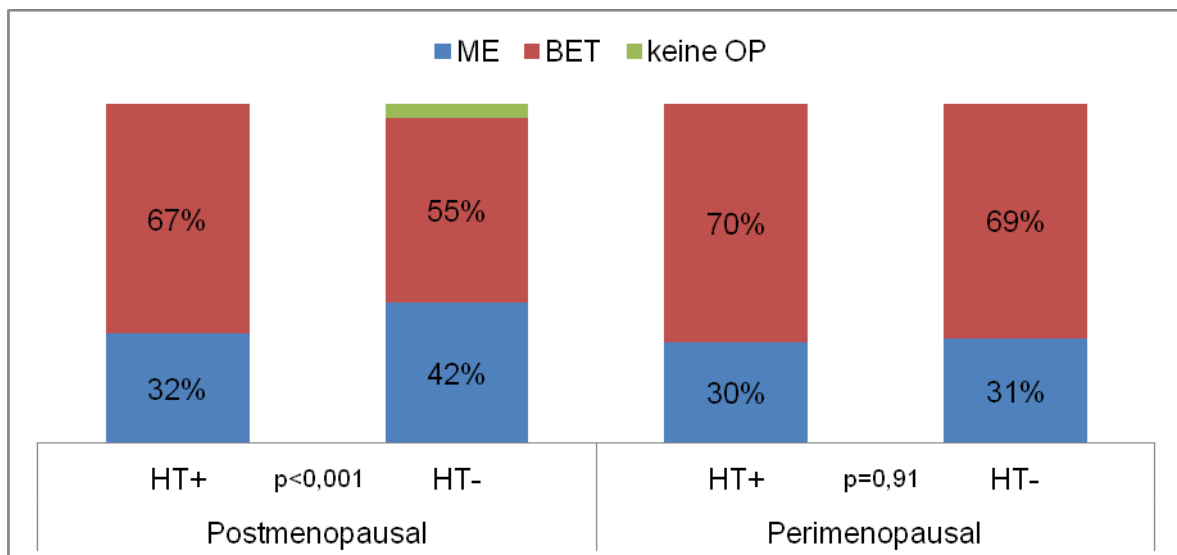


Abbildung 8 Art der Operation

Obwohl alle Patientinnen, die in dieser Studie untersucht wurden, eine Hormonrezeptor-positive Brustkrebserkrankung hatten, wurde in der perimenopausalen Gruppe nur bei 72% der HT-Anwenderinnen eine adjuvante endokrine Therapie dokumentiert. In der Subgruppe der Nicht-Anwenderinnen fand sich dagegen ein Anteil von 92% an adjuvanter endokriner Therapie. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den perimenopausalen HT-Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen mit einem Wert von  $p=0,02$ . Die Gruppe der postmenopausalen Frauen zeigte hinsichtlich dieses Aspekts eine homogene Verteilung (90% endokrine Therapie bei den HT-Anwenderinnen vs. 88% bei den Nicht-Anwenderinnen).

Bezüglich des BMI fand sich in der postmenopausalen Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen HT-Anwenderinnen (BMI-Mittelwert  $24,1 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ ) und Nicht-Anwenderinnen (BMI-Mittelwert  $26,6 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ ) von  $p < 0,001$ . In der perimenopausalen Gruppe dagegen ergab sich kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Subgruppen, die gleiche Tendenz ist jedoch erkennbar ( $23,2 \pm 3 \text{ kg/m}^2$  Mittelwert BMI bei HT-Anwenderinnen vs.  $24,8 \pm 5 \text{ kg/m}^2$  bei Nicht-Anwenderinnen;  $p=0,07$ ).

Die Altersverteilung war in beiden menopausalen Gruppen signifikant unterschiedlich: Bei den postmenopausalen HT-Anwenderinnen errechnete sich ein mittleres Alter von  $62 \pm 7$  Jahren vs.  $66 \pm 10$  Jahren bei den Nicht-Anwenderinnen ( $p < 0,001$ ). Bei den perimenopausalen HT-Anwenderinnen ergab sich ein mittleres Alter von  $52 \pm 3$  Jahren vs.  $50 \pm 4$  Jahre bei den Nicht-Anwenderinnen mit einem Signifikanzwert von  $p < 0,001$ .

### 3.2 Verteilungsmuster der Metastasen

Im untersuchten Gesamtkollektiv entwickelten 11% der Frauen während des Beobachtungszeitraumes Knochenmetastasen, 8% Lebermetastasen, 8% Lungen- und Pleurametastasen, 4% ZNS-Metastasen und 9% entwickelten Fernmetastasen an anderen Lokalisationen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der peri- und postmenopausalen Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit von Fernmetastasen bezogen auf die unterschiedlichen Lokalisationen. Abbildung 6 veranschaulicht das örtliche Verteilungsmuster der Filiae in absoluten Zahlen und Prozentangaben.

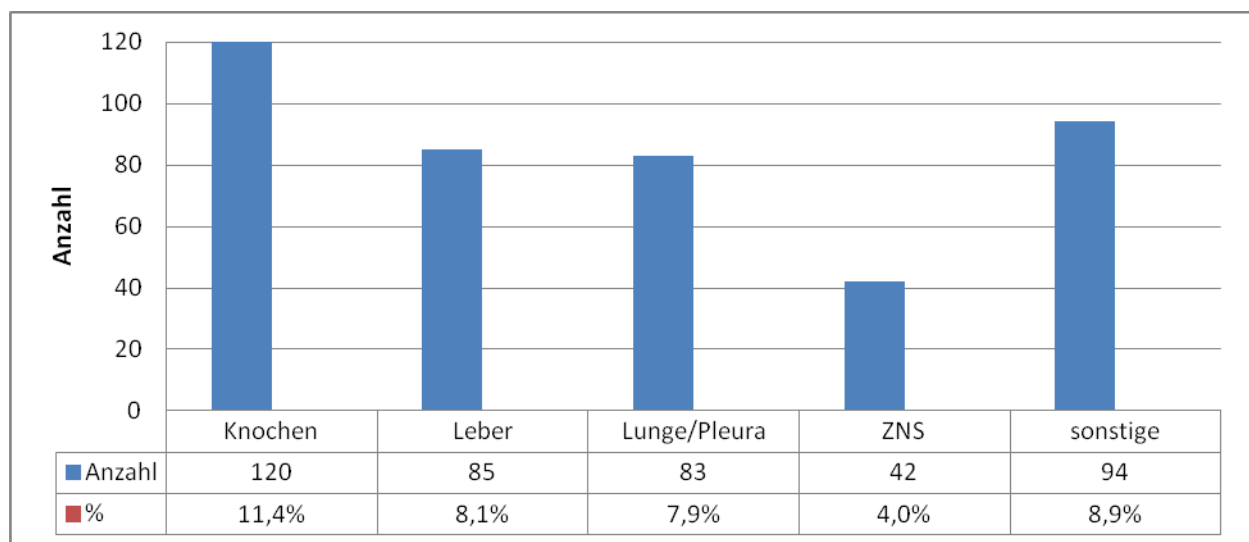


Abbildung 9 Verteilungsmuster der Fernmetastasen im Kollektiv (n=1053)

Bei den postmenopausalen HT-Anwenderinnen traten bezogen auf die Gesamtheit aller Metastasen-Lokalisationen signifikant weniger Fernmetastasen auf als bei Nicht-Anwenderinnen (14,2% Fernmetastasen bei HT-Anwenderinnen vs. 22% bei Nicht-Anwenderinnen;  $p=0,02$ ). Im Gegensatz dazu zeichnete sich bei den perimenopausalen Frauen eine Tendenz zu gegensätzlicher Korrelation von Hormontherapie und dem Auftreten von Filiae ab: 20% der perimenopausalen HT-Anwenderinnen entwickelten im Verlauf Fernmetastasen, aber nur 15% der Nicht-Anwenderinnen ( $p=0,75$ ). Die Verteilung von Fernmetastasen in den einzelnen Gruppen ist in Tabelle 3 verdeutlicht.



		<b>Ereignisse</b>	
		Zahl	%
<b><i>prämenopausal</i></b> (n=198)		45	26,7%
<b><i>postmenopausal</i></b> (n=729)	HT-Anwenderinnen (n=324)	46	14,2%
	Nicht- Anwenderinnen (n=296)	65	22,0%
	gesamt	137	18,8%
<b><i>perimenopausal</i></b> (n=126)	HT-Anwenderinnen (n=67)	14	20,0%
	Nicht- Anwenderinnen (n=52)	8	15,0%
	Gesamt	23	18,3%
<b><i>Kollektiv</i></b> (n=1053)		205	19,5%

Tabelle 3 Anzahl von Fernmetastasen in den einzelnen Gruppen (Gesamt-Angaben beziehen sich auf alle drei Gruppen mit HT, ohne HT und unbekannter HT-Anwendung)

### 3.3 Progress und Gesamtüberleben

Das mediane Follow-up für alle Patientinnen betrug 88 Monate ( $\pm 7$  Jahre, 4 Monate), das mediane Gesamtüberleben lag bei 183 Monaten ( $\pm 15$  Jahre, 3 Monate) (95% KI 157-208 Monate) und die mediane Zeit bis zum Progress der Brustkrebserkrankung war 121 Monate ( $\pm 10$  Jahre, 1 Monat) (95% KI 111-130 Monate).

Betrachtet nach Menopausenstatus ergab sich eine mediane Zeit bis zum Progress von 120 Monaten für prä-, 138 Monaten für peri- und 119 Monaten für postmenopausale Patientinnen. Das Gesamtüberleben erwies sich als signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ) mit einem medianen Überleben von 242 Monaten für prä-, 185 Monaten für peri- und 177 Monaten für postmenopausale Frauen. Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (OS) und des tumorfreien Überlebens (DFS) in den drei Gruppen nach zehn Jahren. Insgesamt ereigneten sich im Gesamtkollektiv 247 Todesfälle während des gesamten Beobachtungszeitraums, 191 davon betrafen postmenopausale Frauen (49 HT-Anwenderinnen; 95 Nicht-Anwenderinnen; 47 mit unbekannter HT-Anwendung), 21 ereigneten sich in der perimenopausalen (14 HT-Anwenderinnen; 6 Nicht-Anwenderinnen; 1 mit unbekannter HT-Anwendung) und 35 in der prämenopausalen Gruppe.

Wie in Tabelle 4 und Abbildung 10 und 11 dargestellt zeigten Patientinnen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms in der Perimenopause sowohl ein längeres Gesamtüberleben als Patientinnen mit Erstdiagnose in der Postmenopause als auch wiesen sie im Vergleich mit den prä- und postmenopausalen Frauen die längste Zeit bis zum Progress der Erkrankung auf.

	<b><i>Prämenopausale Patientinnen</i></b>	<b><i>Perimenopausale Patientinnen</i></b>		<b><i>Postmenopausale Patientinnen</i></b>	
		HT-Anwenderinnen	Nicht-Anwenderinnen	HT-Anwenderinnen	Nicht-Anwenderinnen
10 Jahre DFS	<b>46%</b>	59%	<b>57%</b> 51%	53%	<b>50%</b> 45%
10 Jahre OS	<b>86%</b>	78%	<b>77%</b> 73%	77%	<b>65%</b> 50%

Tabelle 4 10-Jahres Gesamtüberleben (OS) und krankheitsfreies Überleben (DFS)

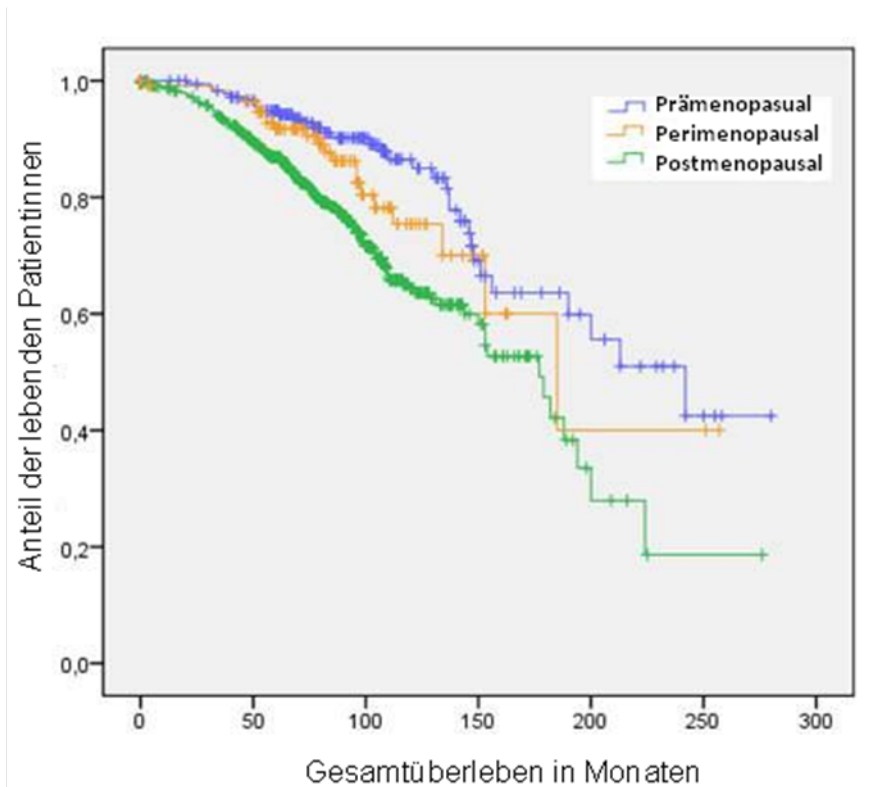


Abbildung 10 Verteilung des Gesamtüberlebens nach Menopausenstatus ( $p < 0.001$ )

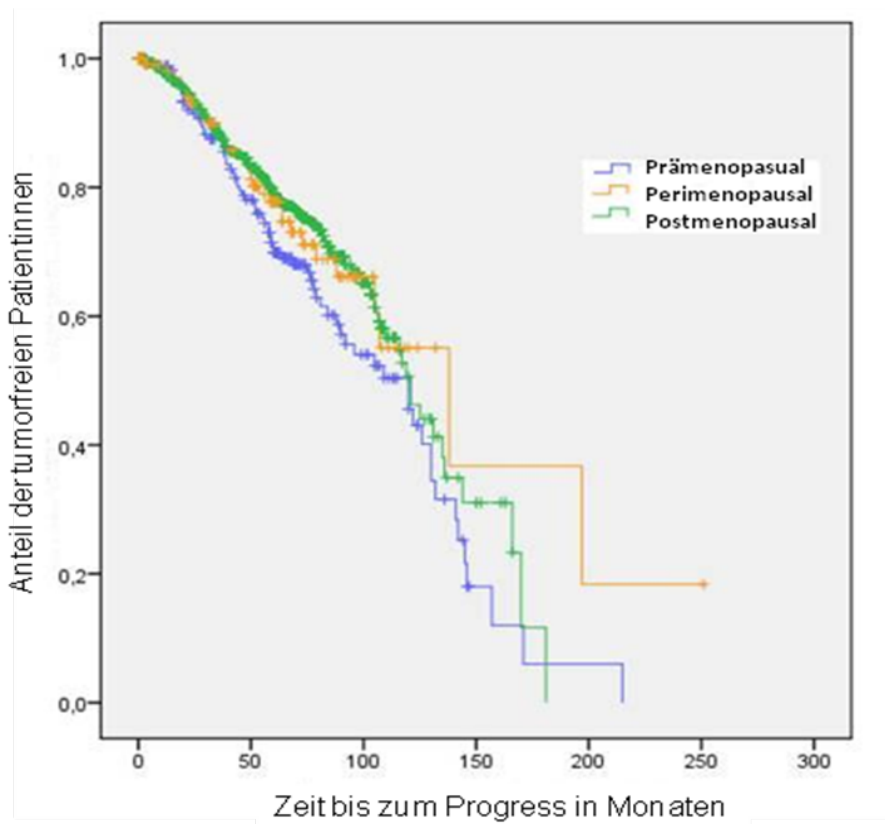


Abbildung 11 Verteilung des progressionsfreien Überlebens nach Menopausenstatus ( $p = 0.09$ )

### 3.3.1 Fernmetastasierung

Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen unterschied sich signifikant ( $p=0,036$ ) zwischen den postmenopausalen HT-Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen: Frauen nach Hormontherapie zeigten ein relevant längeres metastasenfreies Überleben. Nach 10 Jahren waren 79% der postmenopausalen Patientinnen ohne Fernmetastasen, hingegen nur 67% bei den Nicht-Anwenderinnen. Bei den perimenopausalen Patientinnen gab es diesbezüglich jedoch keinen Unterschied zwischen den Gruppen der Anwenderinnen und der Nicht-Anwenderinnen (79% Metastasenfreiheit bei HT-Anwenderinnen vs. 73% bei den Nicht-Anwenderinnen;  $p=0,50$ ). Tabelle 5 gibt eine Übersicht über das metastasenfreie Überleben nach zehn Jahren.

	<i>Postmenopausale Patientinnen</i>		<i>Perimenopausale Patientinnen</i>	
	HT-Anwenderinnen	Nicht-Anwenderinnen	HT-Anwenderinnen	Nicht-Anwenderinnen
10 Jahre Fernmetastasenfreiheit	79%	67%	79%	73%

Tabelle 5 Überleben frei von Fernmetastasen nach 10 Jahren

In der univariaten Analyse errechnete sich eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Metastasen mit einer Hazard Ratio von 0,61 für die postmenopausalen HT-Anwenderinnen (95% KI 0,42-0,89;  $p=0,01$ ), konträr zu den perimenopausalen HT-Anwenderinnen, die tendenziell zu einem höheren Risiko neigten, Fernmetastasen zu entwickeln (HR 1,26; 95% KI 0,53-3,02;  $p=0,60$ ).

### 3.3.2 Multivariate Analysen

Es wurden multivariate Analysen zur Time to Progression (TTP) und dem Overall Survival (OS) unter Einbeziehung möglicher Störfaktoren für beide Gruppen durchgeführt. Die Tabellen 6 bis 9 zeigen die untersuchten Confounder. Wie unter Methoden bereits aufgeführt wurden Lokalrezidive, axilläre Rezidive, eine kontralaterale Brustkrebserkrankung und Fernmetastasen subsumiert als Progression der Erkrankung.

## Time to Progression

Bei den Frauen in der Postmenopause spielten bei der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung die ursprüngliche Tumorgöße (T2 vs. T1 HR 2,03, 95% KI 1,30-3,16;  $p=0,002$ ; T3 vs. T1 HR 2,64, 95% KI 1,35-5,15;  $p=0,005$ ; T4 vs. T1 HR 4,16, 95% KI 2,22-7,81;  $p<0,001$ ), Lymphknotenbefall (HR 1,77, 95% KI 1,19-2,62;  $p=0,004$ ), Grading (G2 vs. G1 HR 0,35, 95% KI 0,15-0,85;  $p=0,02$ ) und die adjuvante endokrine Therapie (HR 0,53, 95% KI 0,33-0,87;  $p=0,01$ ) eine signifikante Rolle. Die anderen Variablen zeigten keine oder nur Rand-Effekte. Die Wirkung von Hormontherapie wurde in der multivariaten Analyse zwar schwächer, zeigte aber immer noch eine Risikoreduktion von HR 0,81, wenn auch nicht signifikant (95% KI 0,55-1,19;  $p=0,28$ ). Abbildung 12 illustriert die Time to Progression in der postmenopausalen Gruppe.

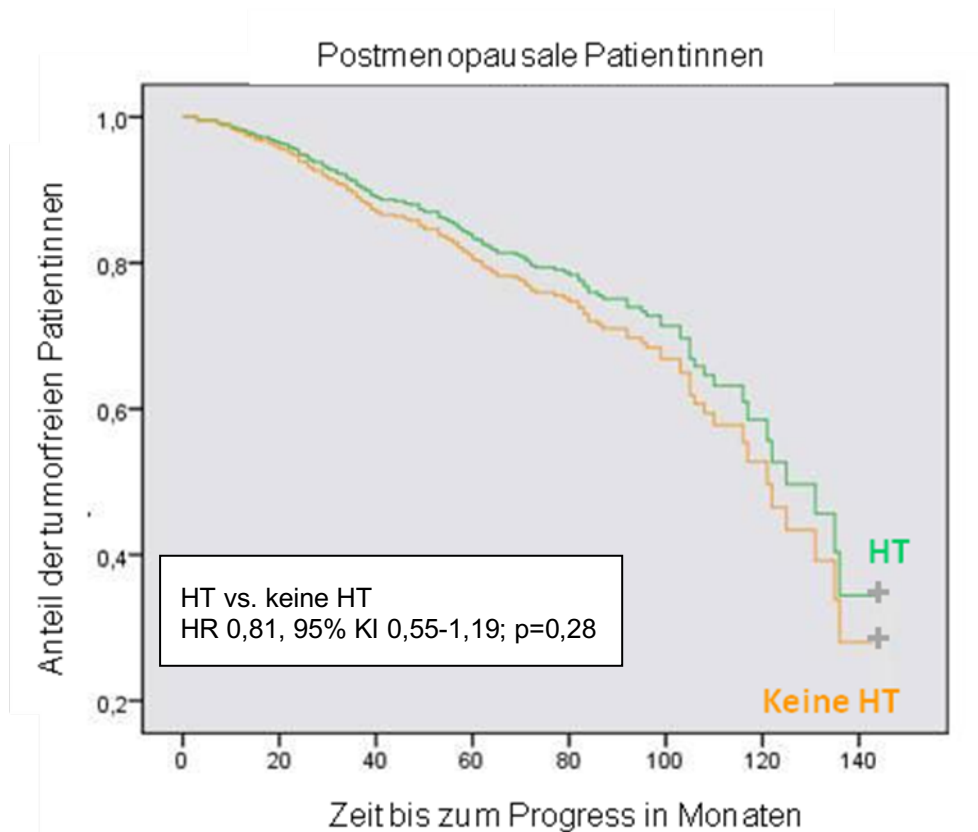


Abbildung 12 Multivariate Cox-Regressionsanalyse: längeres krankheitsfreies Überleben bei den postmenopausalen HT-Anwenderinnen

Variable	HR	95% KI	p
HT vs. keine HT	0,81	0,55-1,19	0,28
T2 vs. T1	2,03	1,30-3,16	<b>0,002</b>
T3 vs. T1	2,64	1,35-5,15	<b>0,005</b>
T4 vs. T1	4,16	2,22-7,81	<b>&lt;0,001</b>
N+ vs. N0	1,77	1,19-2,62	<b>0,004</b>
BMI	0,99	0,96-1,02	0,38
lobulär vs. duktal	1,42	0,89-2,26	0,14
G2 vs. G1	0,35	0,15-0,85	0,02
G3 vs. G1	0,58	0,24-1,40	0,22
BET vs. ME	0,83	0,57-1,21	0,33
Alter	0,99	0,97-1,01	0,34
CTx ja vs. nein	0,85	0,57-1,28	0,43
Endokrine Therapie ja vs. nein	0,53	0,33-0,87	<b>0,01</b>

Tabelle 6 Multivariate Cox-Regressionsanalyse: TTP postmenopausal

Bei Frauen in der Perimenopause zeigte sich für Hormontherapieanwendung ein gegensätzlicher Trend im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen. In der multivariaten Analyse errechnete sich ein erhöhtes Risiko für einen Progress der Erkrankung mit HR 1,99 (95% KI 0,57-6,92; p=0,28). Abbildung 13 zeigt die Time to Progression in der perimenopausalen Gruppe. Von den Kovariablen erreichte nur der BMI Signifikanzniveau mit p=0,006 (HR 1,16, 95% KI 1,04-1,29).

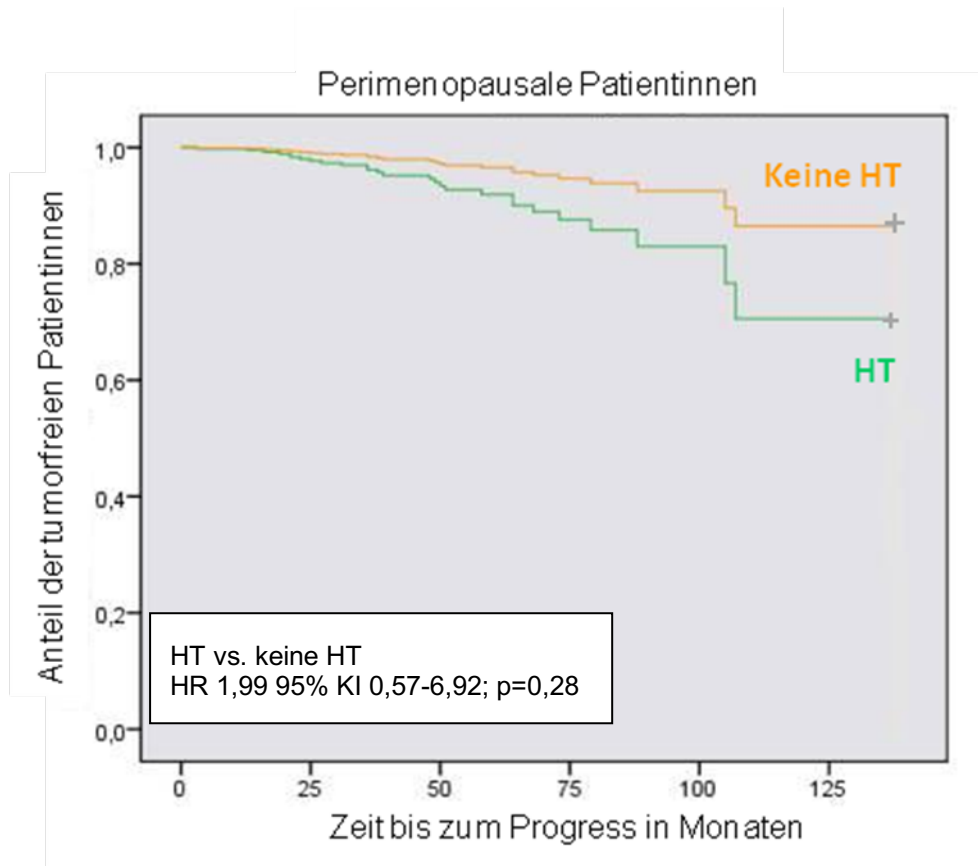


Abbildung 13 Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Perimenopausale HT-Anwenderinnen haben ein kürzeres progressionsfreies Überleben

Variable	HR	95% KI	p	Variable	HR	95% KI	p
HT vs. keine HT	1,99	0,57-6,92	0,28	lobulär vs. duktal	1,44	0,37-5,62	0,60
T2 vs. T1	2,68	0,79-9,05	0,11	G2 vs. G1	0,92	0,07-12,09	0,95
T3 vs. T1	1,88	0,27-13,17	0,53	G3 vs. G1	1,87	0,13-27,33	0,65
T4 vs. T1	2,21	0,32-15,44	0,42	BET vs. ME	0,76	0,26-2,24	0,61
N+ vs. N0	3,29	0,87-12,38	0,08	CTx ja vs. nein	0,60	0,20-1,79	0,36
BMI	1,16	1,04-1,29	<b>0,006</b>	Alter	1,01	0,88-1,16	0,90
Endokrine Therapie ja vs. nein	0,55	0,14-2,08	0,38				

Tabelle 7 Multivariate Cox-Regressionsanalyse: TTP perimenopausal

## Overall Survival

Ebenso wie bei der Zeit bis zum Progress nahm die Tumorgöße einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Frauen (T2 vs. T1 HR 2,09, 95% KI 1,37-3,18;  $p=0,001$ ; T3 vs. T1 HR 3,40, 95% KI 1,84-6,30;  $p<0,001$ ; T4 vs. T1 HR 2,64, 95% KI 1,47-4,74;  $p<0,001$ ). Abgesehen davon stellte in dieser Gruppe nur noch das Alter eine auf das Gesamtüberleben Einfluss nehmende Größe dar (HR 1,05, 95% KI 1,03-1,07;  $p<0,001$ ). Die Einnahme von Hormontherapie zeigte analog wie bereits bei der Time to Progression eine nicht-signifikante Risikoreduktion von HR 0,68 (95% KI 0,45-1,02;  $p=0,059$ ), bildlich verdeutlicht in Abbildung 14.

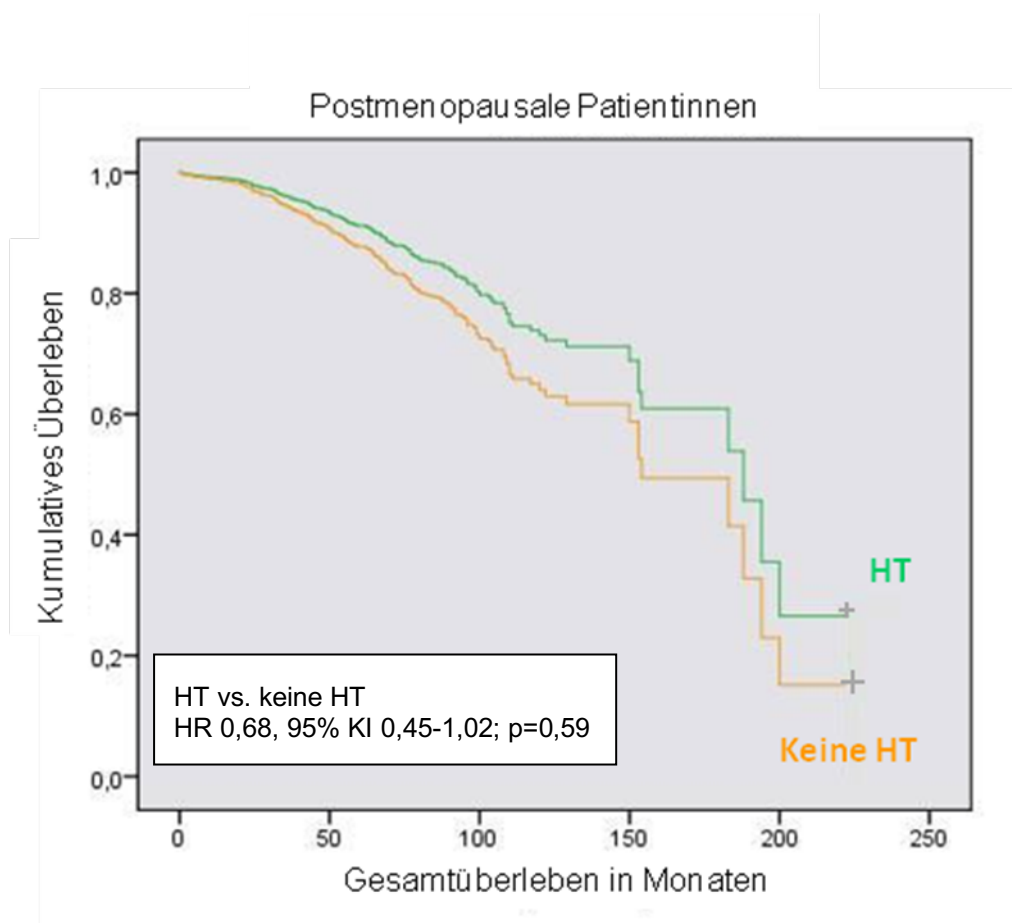


Abbildung 14 Multivariate Cox-Regressionsanalyse: längeres Gesamtüberleben bei den postmenopausalen HT-Anwenderinnen



Variable	HR	95% KI	p
HT vs. keine HT	0,68	0,45-1,02	0,059
T2 vs. T1	2,09	1,37-3,18	<b>0,001</b>
T3 vs. T1	3,40	1,84-6,30	<b>&lt;0,001</b>
T4 vs. T1	2,64	1,47-4,74	<b>&lt;0,001</b>
N+ vs. N0	1,36	0,92-1,99	0,12
BMI	0,98	0,96-1,01	0,27
lobulär vs. duktal	0,56	0,31-1,00	0,052
G2 vs. G1	0,77	0,35-1,69	0,51
G3 vs. G1	1,09	0,49-2,46	0,83
BET vs. ME	0,89	0,63-1,27	0,53
Alter	1,05	1,03-1,07	<b>&lt;0,001</b>
CTx ja vs. nein	1,01	0,67-1,54	0,95
Endokrine Therapie ja vs. nein	0,65	0,39-1,07	0,09

Tabelle 8                      Multivariate Cox-Regressionsanalyse: OS postmenopausal

In der Gruppe der perimenopausalen HT-Anwenderinnen fand sich für das Gesamtüberleben - ähnlich wie bereits beim progressionfreien Überleben – eine gegensätzliche Entwicklung wie bei den postmenopausalen HT-Anwenderinnen: Es konnte ein nicht-signifikant kürzeres Overall Survival gesehen werden (HR 4,59, 95% KI 0,91-23,25; p=0,06). Diese Entwicklung ist in Abbildung 15 verdeutlicht. Erneut zeigte sich ein steigender BMI als statistisch signifikante Kovariable bei der Prognose der perimenopausalen Gruppe (HR 1,31, 95% KI 1,11-1,54; p=0,001) und war sowohl mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben als auch mit einem kürzeren Gesamtüberleben bei perimenopausalen Frauen verknüpft.

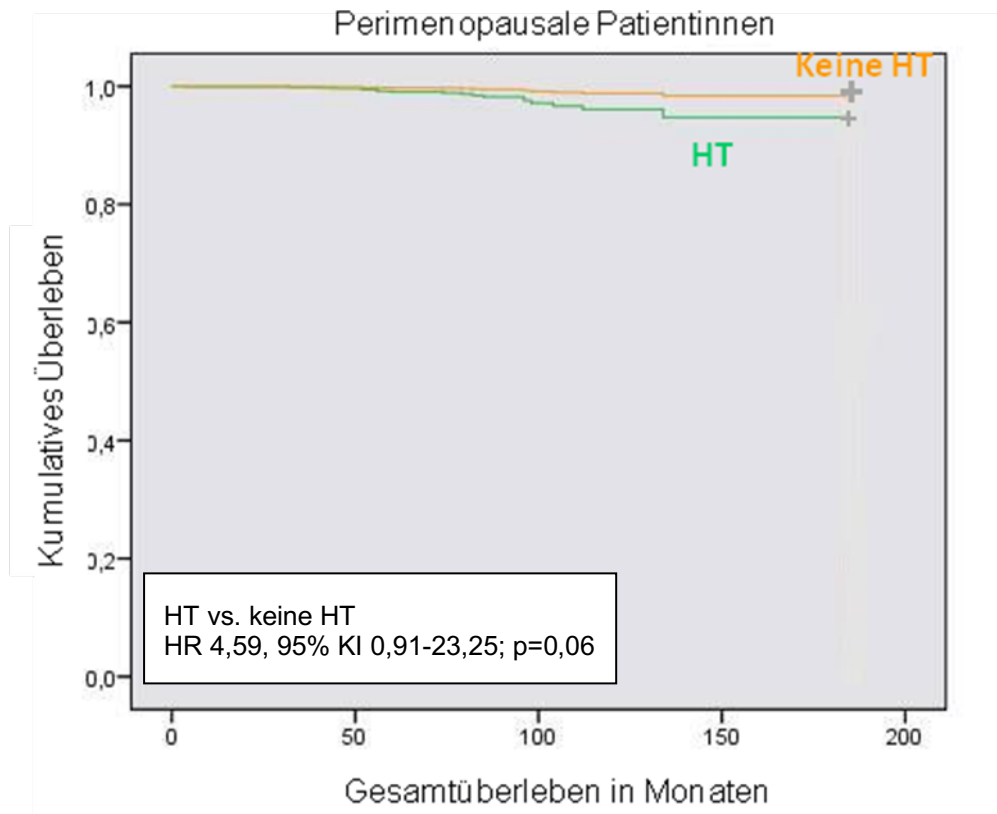


Abbildung 15 Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Perimenopausale HT-Anwenderinnen haben ein kürzeres Gesamtüberleben

Variable	HR	95% KI	p	Variable	HR	95% KI	p
HT vs. keine HT	4,59	0,91-23,25	0,06	lobulär vs. duktal	1,04	0,13-8,24	0,97
T2 vs. T1	1,25	0,31-4,99	0,75	G2 vs. G1	0,86	0,05-14,10	0,91
T3 vs. T1	2,99	0,16-54,31	0,46	G3 vs. G1	4,43	0,23-82,03	0,32
T4 vs. T1	2,86	0,19-44,22	0,45	BET vs. ME	1,29	0,34-4,88	0,71
N+ vs. N0	2,24	0,43-11,54	0,34	CTx ja vs. nein	0,36	0,09-1,37	0,13
BMI	1,31	1,11-1,54	<b>0,001</b>	Alter	0,82	0,68-0,99	0,04
Endokrine Therapie ja vs. nein	0,42	0,11-1,54	0,19				

Tabelle 9 Multivariate Cox-Regressionsanalyse: OS perimenopausal

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten einer retrospektiven, monozentrischen Studie ausgewertet. 1.247 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs wurden gemäß ihres menopausalen Status<sup>7</sup> gruppiert und in die Analyse eingeschlossen. Ziel der Studie war, den Effekt von Hormontherapie vor der Diagnose eines Mammakarzinoms auf die Prognose der Erkrankung in Abhängigkeit vom menopausalen Status zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass postmenopausale Patientinnen nach Hormontherapie-Anwendung eine bessere Prognose aufweisen als postmenopausale Patientinnen, die keine Hormone eingenommen haben. Dagegen war in der Gruppe der perimenopausalen Frauen ehemalige Hormontherapie-Anwendung tendenziell mit einer schlechteren Prognose assoziiert im Vergleich zu keiner Anwendung. Während der BMI bei den postmenopausalen Frauen keine Rolle zu spielen scheint, korreliert er in der Perimenopause mit einem signifikant negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

### **4.1 Diskussion der Methode / Kritik an der Studie**

Eine offensichtliche Schwäche der Studie ergibt sich aus ihrem retrospektiven Ansatz: Die eingeschlossenen Mammakarzinom-Patientinnen wurden anhand ihrer endokrinen Situation als prämenopausal, perimenopausal oder postmenopausal eingruppiert. Diese Information wurde aus Akteneinträgen, gynäkologischer, niedergeschriebener Anamnese, Vermerken und Hormonlaborwerten exzerpiert und die Frauen der jeweiligen menopausalen Gruppe zugeordnet. Bei der Zuteilung kam es somit auf die Qualität der erhobenen Anamnese und die Zuverlässigkeit Dritter bei deren Dokumentation an, wieviele Informationen letztendlich zu einer Patientin vorlagen. Insgesamt konnten in 89% der bearbeiteten Fälle ausreichende Daten gefunden und diese Patientinnen eindeutig einer Gruppe zugeordnet werden. Davon konnten in der Gruppe der Anwenderinnen bei 71,6% der perimenopausalen Anwenderinnen und bei 81,5% der postmenopausalen Anwenderinnen auch Angaben zur Art der Hormontherapie dokumentiert werden. Daraus ergab sich durch die retrospektive Betrachtung eine Fülle verschiedener Präparate, die zur Anwendung kamen. Darüber hinaus variierten die Einnahmezeiträume von Hormontherapie stark, von wenigen Monaten bis über ein Jahrzehnt oder mehr reichend. Bei der Analyse konnten Risiken deswegen nicht wie in randomisierten, Placebo-kontrollierten oder prospektiven

Beobachtungsstudien nach Darreichungsform und Zusammensetzung differenziert betrachtet werden, sondern nur danach, ob vorab eine Hormontherapie stattgefunden hat oder nicht (Anderson et al., 2004; Fournier et al., 2008b; Fournier et al., 2008a; Rossouw et al., 2002).

Darüber hinaus kamen innerhalb des ausgewerteten Zeitraums neue Therapiestrategien auf den Markt, die einen Effekt auf die Prognose und den Ausgang der Brustkrebs-Erkrankung hatten. Auch die zum Einsatz gekommenen Therapieregimes für Hormontherapie unterlagen einem Wandel innerhalb des Analysezeitraums.

Vorteile dieser Studie sind die große Gesamtzahl der untersuchten Fälle und dass ein fast gänzlich vollständiges Follow-up erhoben werden konnte.

Durch die geringe Fallzahl in der perimenopausalen Gruppe war es leider nicht möglich signifikante Aussagen zu treffen. Diese Ergebnisse sollten durch Untersuchungen anderer Kliniken bekräftigt werden.

### **Ausschließliche Analyse Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinome**

Mit dem steilen Abfall von Hormontherapienutzung nach der Veröffentlichung der WHI-Studie 2002 fiel beinahe zeitgleich der Anteil neu diagnostizierter Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinome (Jemal et al., 2007; Stang, 2008; Marshall et al., 2010; Ravdin et al., 2007). Diese Tatsache legt den Zusammenhang nahe, dass vorausgegangene Hormontherapie vor allem das Wachstum von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs begünstigt bzw. dass deren Absetzen dazu führt, dass okkulte Mammakarzinome aufhören zu wachsen oder sogar kleiner werden (Ravdin et al., 2007). Kerlikowske et al. und andere Studien bestätigten die Vermutung, dass Hormontherapie-Anwendung mit häufigerem Auftreten von Östrogenrezeptorpositivität bei Brustkrebs einhergeht (Kerlikowske et al., 2003; Lower et al., 1999; Fournier et al., 2008b). Allerdings fand sich in einigen anderen Studien kein Unterschied der Hormonrezeptorexpression in bösartigen Mammatumoren abhängig davon, ob sie sich spontan oder unter Hormoneinnahme entwickelten (Schuetz et al., 2007; Holli et al., 1998; Stahlberg et al., 2004; Pappo et al., 2004; Cheek et al., 2002; Borgquist et al., 2007). In einer neueren Studie von 2007 konnte für frühe Brustkrebs-Stadien gezeigt werden, dass das Rezidivrisiko nach vorausgegangener Hormontherapie bei Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs signifikant geringer ist als bei Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs. Diese Feststellung bewahrheitete sich aber nicht für Nie-

Anwenderinnen, was die These unterstützt, dass Hormonrezeptor-positive Tumore sich in ihrer Tumorbilogie unterscheiden, abhängig davon, ob sie unter Hormontherapie entstanden oder nie damit in Berührung kamen (Brewster et al., 2007).

Diese Ergebnisse werden unterstützt von Hall et al., die bei Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs nach postmenopausaler HT-Anwendung ein verändertes Gen-Expressions-Profil beschreibt, das mit einem signifikant besserem Rezidiv-freiem Überleben vergesellschaftet ist (Hall et al., 2006).

Trotz des Wissens, dass sich unter Hormontherapie natürlich auch Hormonrezeptor-negative Karzinome entwickeln können, wurden in dieser Analyse Hormonrezeptor-negative Mammakarzinome ausgeschlossen, da es sich bei der Rezeptor-Expression um einen gut untersuchten, prognostischen Faktor handelt. Durch diese Entscheidung blieb ein homogeneres Kollektiv für die Untersuchung übrig. Ziel war es dadurch den Einfluss von exogener Hormonzufuhr auf den Verlauf der Brustkrebserkrankung besser beurteilen zu können.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnose**

Viele Studien zeigten bereits in der Vergangenheit, dass Mammakarzinome, welche nach der Anwendung von Hormontherapie entstanden, mit günstigeren prognostischen Faktoren wie kleinerer Tumorgöße, seltenerem Nodalbefall und differenzierterem Grading verbunden sind (Cheek et al., 2002; Pappo et al., 2004; Borgquist et al., 2007; Schuetz et al., 2007; Gertig et al., 2003; Bonnier et al., 1998; Manjer et al., 2001; Holli et al., 1998). Gertig et al. konnte sogar zeigen, dass der positive Effekt von Hormontherapie auf die Differenzierung des Tumors sowohl in der Kurzzeit- (< 5 Jahre) als auch der Langzeitanwendung ( $\geq 5$  Jahre) zu beobachten ist (Gertig et al., 2003). Einige Studien fanden bezüglich dieser Frage keinen Unterschied zwischen Hormontherapie Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen (Khan et al., 2007). Die Women's Health Initiative, als einzige Studie prospektiv und randomisiert angelegt, gelangte allerdings zu dem Ergebnis, dass Tumoren nach stattgehabter Hormontherapie sowohl größer sind, als auch häufiger ein Lymphknoten-Befall vorliegt (Chlebowski et al., 2003; Chlebowski et al., 2009). Antoine et al. kam in einer Metaanalyse von 25 Studien über prognostische Faktoren zu dem Schluss, dass die

untersuchten Studien gravierende Design-Defizite aufwiesen und somit von der Gültigkeit der WHI-Ergebnisse ausgegangen werden muss (Antoine et al., 2004).

Bezüglich des histologischen Phänotyps fanden einige Studien eine Häufung von lobulären Tumoren bei Hormontherapie-Anwenderinnen (Pappo et al., 2004; Borgquist et al., 2007; Manjer et al., 2001; Fournier et al., 2008b; Panjari et al., 2010), während andere keinen Unterschied in der Verteilung der histologischen Subgruppen sehen konnten (Magnusson et al., 1996; Bonnier et al., 1998).

Die vorliegende Untersuchung zeigt nur in der Gruppe der postmenopausalen Hormontherapie-Anwenderinnen einen signifikant höheren Anteil an günstigen T-Stadien. In der Gruppe der perimenopausalen Anwenderinnen waren die T-Stadien gleichmäßig verteilt, unabhängig von einer vorausgegangenen Hormontherapie. Hormontherapie wirkte sich in beiden menopausalen Gruppen tendenziell günstig auf einen negativen Nodalstatus aus. Bezüglich der histologischen Klassifizierung und der Differenzierung des Tumors konnten in den einzelnen Gruppen keine unterschiedlichen Verteilungsmuster erkannt werden.

#### **4.2.2 Overall Survival und Disease-free Survival**

In der aktuellen Literatur gibt es verschiedene Meinungen über den Einfluss von Hormontherapie auf die Rezidiv- und Fernmetastasierungshäufigkeit. Fowble konnte eine reduzierte Fernmetastasierungsrate nach stattgehabter Hormontherapieanwendung zeigen, jedoch eine höhere Inzidenz von Lokalrezidiven (Fowble et al., 1999). Schuetz bestätigte die Ergebnisse einer signifikant niedrigeren Filialisierung in dieser Gruppe, sah aber kein erhöhtes Lokalrezidiv-Risiko (Schuetz et al., 2007).

Einige Autoren konnten zeigen, dass das Gesamtüberleben von einer stattgehabten Hormontherapie positiv beeinflusst wird (Schuetz et al., 2007; Fowble et al., 1999; Schairer et al., 1999; Christante et al., 2008; Newcomb et al., 2008; Rosenberg et al., 2008; Cheek et al., 2002; Obi et al., 2016), während andere zu dem Ergebnis kamen, dass das Gesamtüberleben bei einer Mammakarzinomerkrankung von einer stattgehabten Hormontherapie unbeeinflusst bleibt (Khan et al., 2007; Persson et al., 1996; Bonnier et al., 1998).

Zwei große Studien kamen in dieser Fragestellung zu einem gegensätzlichen Ergebnis: In der prospektiv angelegten, randomisierten, Placebo-kontrollierten WHI-Studie

ergab das Follow-up nach einer durchschnittlichen, totalen Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren eine höhere Sterblichkeit in der Gruppe nach kombinierter Hormontherapieanwendung, sowohl für die direkt mit Brustkrebs assoziierten Todesfälle, als auch für die Todesfälle anderer Ursache (Chlebowski et al., 2010). Eine aktuelle Auswertung der WHI-Studie fand nach HT mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und MPA bzw. CEE Monotherapie verglichen mit Placebo keinen signifikanten Unterschied bezüglich Gesamtmortalität und krankheitsspezifischer Mortalität an Brustkrebs (Manson et al., 2017). Beral et al. zeigten in der Million Women Studie, einer Beobachtungsstudie, ein gesteigertes Mortalitätsrisiko für aktuelle Hormontherapie-Anwenderinnen mit der Diagnose eines Mammakarzinoms (Beral, 2003).

In der hier vorliegenden Studie mit retrospektiven Daten stellte sich eindeutig ein günstiger Einfluss von Hormontherapie auf den Verlauf einer Brustkrebserkrankung bei postmenopausalen Frauen heraus, es fanden sich weniger Lokalrezidive, weniger Fernmetastasen und ein besseres Gesamtüberleben in dieser Gruppe. Diese gegensätzlichen Ergebnisse sind vermutlich den Unterschieden in der Beobachtungszeit, in der medizinischen Versorgung und sozioökonomischen Faktoren geschuldet, welche in einer prospektiven Studie vorab eliminiert wurden. Trotz allem gleichen die vorliegenden Ergebnisse zur Metastasierungs- und Rezidivhäufigkeit den Schlüssen, zu denen auch Schuetz et al. gekommen sind (Schuetz et al., 2007). Hervorzuheben aus den gewonnenen Daten ist die Beobachtung, dass in der Gruppe der perimenopausalen Frauen vorausgegangene Hormontherapie mit einem höheren Rezidiv-, Metastasierungs- und Mortalitätsrisiko einhergeht.

Nach eingehender Recherche scheint die vorliegende Arbeit die erste Analyse zu sein, die peri- und postmenopausale Frauen nach angewandeter Hormontherapie und einer Brustkrebsdiagnose getrennt voneinander betrachtet. Bisher wurde in den meisten Studien zu diesem Thema nur in prä- oder postmenopausalen Status unterteilt und das anhand sehr variierender Kriterien wie einer Altersgrenze, die durch die Autoren festgelegt wurden, Beginn einer Hormontherapie oder klinischen Symptomen. Somit ist davon auszugehen, dass sich in der jeweiligen Gruppe der postmenopausalen Frauen vermutlich ca. 20% der Frauen eigentlich noch in der Perimenopause befanden. Gerade diese Zeit geht bekanntlich mit starken klinischen Symptomen einher und führt dadurch zum Beginn einer Hormontherapie und somit werden die Kriterien zur fälschlichen Zuteilung in die Gruppe „postmenopausal“ erfüllt.

Gestützt werden die hier gefundenen Ergebnisse durch die Resultate aus einer Nachbeobachtungsanalyse des Beobachtungsarmes der WHI-Studie: Dort konnte gesehen werden, dass das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken maßgeblich vom Abstand des Beginns einer Hormontherapie von der Menopause beeinflusst wird. So ist ein direkter Beginn von Hormontherapie mit der Menopause, also kein zeitlicher Abstand, mit einem deutlich höheren Brustkrebsrisiko assoziiert als ein Abstand von fünf Jahren oder mehr zwischen Start einer Hormontherapie und Eintritt der Menopause (Chlebowski et al., 2013). Auch in diesem Setting ist, wie oben beschrieben, davon auszugehen, dass sich die meisten der Frauen mit Beginn der Hormontherapie direkt im Zusammenhang mit der Menopause per definitionem eigentlich in der Perimenopause befanden. Aus diesen Ergebnissen von Chlebowski et al. und der vorliegenden Studie zeichnet sich somit zusammenfassend für Frauen durch die Anwendung von Hormontherapie in der Perimenopause sowohl ein erhöhtes Risiko an Hormon-sensiblen Brustkrebs zu erkranken als auch im Verlauf ein erhöhtes Risiko für einen Progress der Erkrankung und eine erhöhte Sterblichkeit (Chlebowski et al., 2013; Baumgärtner et al., 2011). Ursächlich für diese Beobachtungen sind mutmaßlich die durch eine endogene Überstimulation physiologisch stark erhöhten Östrogenspiegel in der Perimenopause (Prior, 2005a) in Addition mit von außen zugeführten Hormonen.

#### **4.2.3 Einfluss des BMI auf die Prognose**

In einer australischen Untersuchung an benignen Brustbiopsien konnte gemessen werden, dass Hormontherapie signifikant die Expression von Östrogen-Rezeptoren im Brustgewebe bei postmenopausalen, übergewichtigen Frauen erhöht (Lawson et al., 2001). Seewaldt et al. konnten zeigen, dass ein erhöhter BMI signifikant häufiger mit Atypien in der Mammazytologie bei peri- und postmenopausalen Frauen einhergeht (Seewaldt et al., 2007).

Ein signifikanter Anstieg des Brustkrebsrisikos durch Adipositas und Übergewicht konnte in der groß angelegten, prospektiven Million Women Study bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden. Zudem waren diese Kriterien ebenfalls mit einer deutlich erhöhten Mortalität verknüpft. Mit steigendem BMI nahmen sowohl die Inzidenz als auch die Sterblichkeit kontinuierlich zu (Reeves et al., 2007). Diese Beobachtungen trafen nur für Frauen in der Postmenopause zu, in der Prämenopause



schien einer erhöhter BMI keinen oder sogar einen positiven Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf eines Mammakarzinoms zu nehmen (Reeves et al., 2007; Vainio, Bianchini, 2002). Die Cancer Prevention Study II zeigte die signifikante Steigerung des relativen Risikos an einer Brustkrebserkrankung zu versterben mit Zunahme des BMIs bereits vorher (Calle et al., 2003). In einer älteren Studie wies zudem ein Großteil der neudiagnostizierten Brustkrebsfälle bei übergewichtigen Frauen auch ein fortgeschrittenes Tumorstadium bei Diagnosestellung auf (Reeves et al., 1996).

Diese Erkenntnisse erlangen mehr Klarheit durch die von Potischman et al. durchgeführten Messungen von endogenen Östrogenkonzentrationen bei prä- und postmenopausalen Frauen. Prämenopausal zeigte sich korrelierend mit einem höheren BMI eine Abnahme der gemessenen Östrogenlevel, während postmenopausal mit steigendem Gewicht eine erhöhte Blutkonzentration von Östrogenen gemessen werden konnte (Potischman et al., 1996). Zur Untermauerung konnte von Sturgeon et al. berichtet werden, dass das Brustkrebsrisiko bei prämenopausalen Frauen unabhängig von der Höhe von zirkulierenden Sexualhormonen zu sein scheint (Sturgeon et al., 2004). Eine Fall-Kontrollstudie angesiedelt innerhalb der großen EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) zeigte, dass erhöhte Androgenlevel mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko für prämenopausale Frauen einhergehen, erhöhte Progesteron-Level das Risiko reduzieren und die Höhe von Östrogenkonzentrationen keinen Einfluss hat (Kaaks et al., 2005). Innerhalb der gleichen Kohorte fanden Lahmann et al., dass eine Gewichtszunahme bei prämenopausalen Frauen keinen Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms nahm, während bei postmenopausalen Frauen die Inzidenz mit steigendem BMI zunahm, wenn die Frauen keine HT anwendeten. Bei HT-Anwenderinnen im Gegensatz fand sich zwar insgesamt ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, allerdings nicht assoziiert mit einem steigenden BMI (Lahmann et al., 2005; Lahmann, 2004). In einer anderen Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine erhöhte Waist-to-Hip-Ratio mit einer erhöhten Brustkrebs-Mortalität bei postmenopausalen Patientinnen mit Östrogen-Rezeptor-positivem Tumor einhergeht (Borugian et al., 2003).

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist anzunehmen, dass der Body Mass Index eine sehr wichtige Rolle in der Entwicklung und im Verlauf eines Mammakarzinoms im Speziellen bei perimenopausalen Frauen spielt. In dieser Subgruppe war ein höherer BMI assoziiert mit einem kürzeren krankheitsfreien Überle-

ben und einem kürzeren Gesamtüberleben. Die Gruppe der Hormontherapie-Anwenderinnen wies zudem einen signifikant niedrigeren BMI auf im Vergleich zu den Nicht-Anwenderinnen, passend zu den Erkenntnissen einer anderen Studie, die bei Hormontherapie-Anwenderinnen ebenfalls ein geringeres medianes Gewicht feststellte (Bonnier et al., 1998). Allerdings liegen nur von einem Teil der untersuchten Patientinnen Hormonwerte vor und die Information zur Art der angewendeten Hormontherapie ist ebenso unvollständig, so dass keine weiteren Schlüsse gezogen werden können. Völlig offen bleibt, ob es sich vor allem um einen Östrogen- oder Gestagen-Effekt handelt und ob überhaupt Abweichungen in den Hormonserumleveln messbar wären.

### **4.3 Ausblick**

Gerade bei Frauen, die in ihrer Perimenopause an Brustkrebs erkranken, induziert die durchgeführte Chemotherapie häufig die Postmenopause, in der es dann zu deutlichen vasomotorischen und anderen typischen Symptomen des menopausalen Übergangs kommen kann. Diese Frauen leiden sogar unter stärkeren Symptomen als Frauen, die eine natürliche Menopause erfahren (Mar Fan et al., 2010). Zwei schwedische, randomisierte Studien beschäftigten sich mit dem Thema, ob die Aufnahme einer kombinierten Hormontherapie nach Abschluss der Tumorthherapie bei krankheitsfreien Frauen eine Option darstellt (Schoultz, Rutqvist, 2005; Holmberg, Anderson, 2004). Beide Studienprotokolle wurden vorzeitig abgebrochen, da sich eine erhöhte Tumorprogressrate im Interventionsarm des HABITS-Trials abzeichnete. Im Follow-up allerdings kamen die Forscher des Stockholm-Trials zu dem Schluss, dass nach mehr als 10 Jahren Nachbeobachtung keine signifikante Differenz der Brustkrebsereignisse und der Mortalität zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe besteht (Fahlén et al., 2013). Dagegen bestätigten sich im Follow-up des HABITS-Trials (4 Jahre) die bereits berichteten Ergebnisse eines signifikant erhöhten Risikos, einen Krankheitsprogress zu erfahren für Frauen, die Hormontherapie nach einer Brustkrebstherapie anwendeten, mit einer kumulativen 5-Jahres-Inzidenz von 22,2% bei HT-Anwenderinnen versus 8% in der Kontrollgruppe (Holmberg et al., 2008). Ursächlich für die sich stark unterscheidenden Resultate könnte die Höhe der eingesetzten Progesteron-Dosis sein. In beiden Studien errechnete sich keine gesteigerte Sterblichkeit in Abhängigkeit von einer Hormontherapie-Anwendung.

Grundsätzlich erachtet die S3 Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause und die deutsche Menopausengesellschaft in ihrem Positionspapier eine Hormontherapie nach stattgehabter Brustkrebserkrankung als kontraindiziert, unabhängig davon, ob es sich um einen Hormonrezeptor-positiven oder –negativen Tumor handelte (Ortmann, 2010; Deutsche Menopause Gesellschaft e.V., 2012). Bei Versagen anderer Therapieoptionen kann in einer Einzelfallentscheidung nach strenger Indikationsabwägung und ausführlicher Risikoaufklärung der Patientin eine kurzfristige hormonelle Therapie erwogen werden (Deutsche Menopause Gesellschaft e.V., 2012).

In einer neueren Übersichtsarbeit wurden selektive Serotonin Reuptake-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Norepinephrin Reuptake-Hemmern (SNRIs) zur Bekämpfung von vasomotorischen Symptomen bei Patientinnen mit einer Mammakarzinomerkkrankung als effektiv beurteilt, zudem zeigten auch andere zentral-wirksame Substanzen wie Clonidin, Gabapentin und Pregabalin Wirksamkeit. Interessanterweise kann bei der Behandlung von Hitzewallungen auch ein sehr hoher Placebo-Effekt nachgewiesen werden (Wiśniewska et al., 2016).

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 1.247 Hormonrezeptor-positive Mammakarzinomfälle, die im Klinikum rechts der Isar, München, zwischen 1984 und 2006 erstdiagnostiziert wurden, retrospektiv untersucht. Nach Ausschluß von in-situ sowie Rezidivkarzinomen und primär metastasierten Fällen gingen 1.053 Patientinnen mit einer invasiven, lokal begrenzten Brustkrebserkrankung in die Analyse ein. Die Frauen wurden anhand ihres Menopausenstatus in drei Gruppen eingeteilt: 19% (n=198) waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose prämenopausal, 69% (n=729) postmenopausal und 12% (n=126) perimenopausal. Des Weiteren wurde nach Anwendung von Hormontherapie vor der Diagnose unterschieden: Bei 44% der postmenopausalen (n=324) und 53% der perimenopausalen Frauen (n=67).

In der Auswertung fanden sich signifikant mehr Frühstadien eines Mammakarzinoms bei postmenopausalen HT-Anwenderinnen ( $p < 0,001$ ) und eine höhere Rate an nodal-negativen Tumoren bei peri- und postmenopausalen HT-Anwenderinnen. In der multivariaten Analyse war Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen mit einem besseren Gesamtüberleben (OS: HR 0,68,  $p = 0,059$ ) und einem längeren krankheitsfreien Überleben assoziiert (TTP: HR 0,81,  $p = 0,28$ ). Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe der perimenopausalen HT-Anwenderinnen eine höhere Sterblichkeit (OS: HR 4,59,  $p = 0,06$ ) und ein kürzeres krankheitsfreies Überleben (TTP: HR 1,99,  $p = 0,28$ ) im Vergleich mit perimenopausalen Nicht-Anwenderinnen. Ein erhöhter Body Mass Index führte in der Gruppe der perimenopausalen HT-Anwenderinnen zu einer Verschlechterung der Prognose (OS: HR 1,31; TTP: HR 1,16) während er bei postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen keine Rolle zu spielen scheint.

Die unter Punkt 1.5 der Einleitung gestellten Fragen lassen sich aufgrund der vorliegenden Daten wie folgt beantworten:

- **Unterscheiden sich die prognostischen Faktoren eines Mammakarzinoms ehemaliger HT-Anwenderinnen von Nicht-Anwenderinnen?**

Bei postmenopausalen HT-Anwenderinnen vor Brustkrebserkrankung konnte eine signifikant höhere Rate an frühen Tumorstadien und in beiden Anwendergruppen eine Tendenz zu mehr nodal-negativen Tumoren gesehen werden.

- **Gibt es Unterschiede in der Prognose der Mammakarzinomerkrankung nach HT-Anwendung abhängig vom Menopausenstatus bei Diagnosestellung?**

Patientinnen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms in der Perimenopause wiesen sowohl ein längeres tumorfreies Überleben als auch eine geringere Gesamtmortalität auf als die älteren Patientinnen in der Postmenopause. Jedoch fand sich bei postmenopausalen Frauen mit Erstdiagnose nach HT ein längeres Gesamtüberleben und ein längeres progressionsfreies Intervall als bei Nicht-Anwenderinnen. Perimenopausale Frauen mit Erstdiagnose nach HT hingegen hatten eine tendenziell schlechtere Prognose bezüglich Rezidivrate, Metastasierung und Gesamtüberleben als nach Erstdiagnose ohne HT.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse eines großen Datenkollektivs war es, diese wichtigen Fragen zu beantworten, Risikofaktoren für den Krankheitsverlauf zu identifizieren und somit Möglichkeiten zu finden, die Prognose von Brustkrebspatientinnen zu verbessern.

Die Ergebnisse sollen (Frauen-) Ärzten als Entscheidungshilfe in der täglichen Beratung ihrer Patientinnen dienen.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

Albring, C. (2010). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause: Kurzversion der S3-Leitlinie. Stuttgart: Thieme.

Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A. A., Black, H. et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA the journal of the American Medical Association*, 291(14), 1701–1712.

Antoine, C., Liebens, F., Carly, B., Pastijn, A., & Rozenberg, S. (2004). Influence of HRT on prognostic factors for breast cancer: a systematic review after the Women's Health Initiative trial. *Human reproduction*, 19(3), 741–756.

Barrett-Connor, E., Grady, D., & Stefanick, M. L. (2005). The rise and fall of menopausal hormone therapy. *Annual review of public health*, 26, 115–140.

Baumgärtner, A. K., Häusler, A., Seifert-Klauss, V., Schuster, T., Schwarz-Boeger, U., & Kiechle, M. (2011). Breast cancer after hormone replacement therapy - does prognosis differ in perimenopausal and postmenopausal women? *Breast*, 20(5), 448-454.

Beral, V. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 362(9382), 419–427.

Beral, V., Reeves, G., Bull, D., & Green, J. (2011). Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(4), 296–305.

Bonnier, P., Bessenay, F., Sasco, A. J., Beedassy, B., Lejeune, C., Romain, S., Charpin, C., Piana, L., & Martin, P. M. (1998). Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 79(3), 278–282.

Borgquist, S., Anagnostaki, L., Jirström, K., Landberg, G., & Manjer, J. (2007). Breast tumours following combined hormone replacement therapy express favourable prognostic factors. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 120(10), 2202–2207.

Borugian, M. J., Sheps, S. B., Kim-Sing, C., Olivotto, I. A., van Patten, C., Dunn, B. P., Coldman, A. J., Potter, J. D., Gallagher, R. P., & Hislop, T. G. (2003). Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *American journal of epidemiology*, 158(10), 963–968.

Brewster, A. M., Do, K.-A., Thompson, P. A., Hahn, K. M., Sahin, A. A., Cao, Y., Stewart, M. M., Murray, J. L., Hortobagyi, G. N., & Bondy, M. L. (2007). Relationship between epidemiologic risk factors and breast cancer recurrence. *Journal of clinical oncology*, 25(28), 4438–4444.

Buist, D. S. M., Newton, K. M., Miglioretti, D. L., Beverly, K., Connelly, M. T., Andrade, S., Hartsfield, C. L., Wei, F., Chan, K. A., & Kessler, L. (2004). Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstetrics and gynecology*, 104(5 Pt 1), 1042–1050.

Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*, 348(17), 1625–1638.

Cardozo, L., Bachmann, G., McClish, D., Fonda, D., & Birgerson, L. (1998). Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstetrics and gynecology*, 92(4 Pt 2), 722–727.

Cheek, J., Lacy, J., Toth-Fejel, S., Morris, K., Calhoun, K., & Pommier, R. F. (2002). The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Archives of surgery*, 137(9), 1015-9; discussion 1019-21.

Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Gass, M., Lane, D. S., Aragaki, A. K., Kuller, L. H., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Ockene, J., Sarto, G. E., Johnson, K. C., Wactawski-Wende, J., Ravdin, P. M., Schenken, R., Hendrix, S. L., Rajkovic, A., Rohan, T. E., Yasmeeen, S., & Prentice, R. L. (2010). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA the journal of the American Medical Association*, 304(15), 1684–1692.

Chlebowski, R. T., Kuller, L. H., Prentice, R. L., Stefanick, M. L., Manson, J. E., Gass, M., Aragaki, A. K., Ockene, J. K., Lane, D. S., Sarto, G. E., Rajkovic, A., Schenken, R., Hendrix, S. L., Ravdin, P. M., Rohan, T. E., Yasmeeen, S., & Anderson, G. (2009). Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*, 360(6), 573–587.

Chlebowski, R. T., Manson, J. E., Anderson, G. L., Cauley, J. A., Aragaki, A. K., Stefanick, M. L., Lane, D. S., Johnson, K. C., Wactawski-Wende, J., Chen, C., Qi, L., Yasmeen, S., Newcomb, P. A., & Prentice, R. L. (2013). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 526–535.

Chlebowski, R., Hendrix, S., Langer, R., Stefanick, M., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R., Gilligan, M., Cyr, M., Thomson, C., Khandekar, J., Petrovitch, H., & McTiernan, A. (2003). Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA the journal of the American Medical Association*, 289(24), 3243–3253.

Christante, D., Pommier, S., Garreau, J., Muller, P., LaFleur, B., & Pommier, R. (2008). Improved breast cancer survival among hormone replacement therapy users is durable after 5 years of additional follow-up. *American journal of surgery*, 196(4), 505–511.

Clavel-Chapelon, F., van Liere, M. J., Giubout, C., Niravong, M. Y., Goulard, H., Le Corre, C., Hoang, L. A., Amoyel, J., Auquier, A., & Duquesnel, E. (1997). E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale*. *European journal of cancer prevention*, 6(5), 473–478.

Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Hunter, D. J., Willett, W. C., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Hennekens, C., Rosner, B., & Speizer, F. E. (1995). The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*, 332(24), 1589–1593.

Deutsche Krebsgesellschaft (2011). Häufigkeit von Krebs.  
<http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>

Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (2012). Anwendungsempfehlung für die Frau in der Beratung zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause.  
<http://www.menopause-gesellschaft.de/mpg/downloads/Anwendungsempfehlung%20Patientin.pdf>

Du, Y., Dören, M., Melchert, H.-U. W., Scheidt-Nave, C., & Knopf, H. (2007). Differences in menopausal hormone therapy use among women in Germany between 1998 and 2003. *BMC women's health*, 7:19.



Fahlén, M., Fornander, T., Johansson, H., Johansson, U., Rutqvist, L.-E., Wilking, N., & Schoultz, E. von (2013). Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *European journal of cancer*, 49(1), 52–59.

Fournier, A., Berrino, F., & Clavel-Chapelon, F. (2008a). Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer research and treatment*, 107(1), 103–111.

Fournier, A., Fabre, A., Mesrine, S., Boutron-Ruault, M.-C., Berrino, F., & Clavel-Chapelon, F. (2008b). Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 26(8), 1260–1268.

Fournier, A., Mesrine, S., Boutron-Ruault, M.-C., & Clavel-Chapelon, F. (2009). Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *Journal of clinical oncology*, 27(31), 5138–5143.

Fowble, B., Hanlon, A., Freedman, G., Patchefsky, A., Kessler, H., Nicolaou, N., Hoffman, J., Sigurdson, E., Boraas, M., & Goldstein, L. (1999). Postmenopausal hormone replacement therapy: effect on diagnosis and outcome in early-stage invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation. *Journal of clinical oncology*, 17(6), 1680–1688.

GeKiD. InstantAtlas Bericht.

<http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Mortalitaet/atlas.html>

Gertig, D. M., Erbas, B., Fletcher, A., Amos, A., & Kavanagh, A. M. (2003). Duration of hormone replacement therapy, breast tumour size and grade in a screening programme. *Breast cancer research and treatment*, 80(3), 267–273.

Gesundheitsreport 2011 - TKK.

<http://www.google.de/search?q=Gesundheitsreport+techniker+krankenkasse&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:de:official&client=firefox-a>

Grady, D., Herrington, D., Bittner, V., Blumenthal, R., Davidson, M., Hlatky, M., Hsia, J., Hulley, S., Herd, A., Khan, S., Newby, L. K., Waters, D., Vittinghoff, E., & Wenger, N. (2002). Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA the journal of the American Medical Association*, 288(1), 49–57.

Greendale, G. A., Reboussin, B. A., Sie, A., Singh, H. R., Olson, L. K., Gatewood, O., Bassett, L. W., Wasilauskas, C., Bush, T., & Barrett-Connor, E. (1999). Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Annals of internal medicine*, 130(4 Pt 1), 262–269.

Haas, J. S., Kaplan, C. P., Gerstenberger, E. P., & Kerlikowske, K. (2004). Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Annals of internal medicine*, 140(3), 184–188.

Hale, G. E., Hughes, C. L., & Cline, J. M. (2002). Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(1), 3–15.

Hall, P., Ploner, A., Bjohle, J., Huang, F., Lin, C.-Y., Liu, E., Miller, L., Nordgren, H., Pawitan, Y., Shaw, P., Skoog, L., Smeds, J., Wedren, S., Ohd, J., & Bergh, J. (2006). Hormone-replacement therapy influences gene expression profiles and is associated with breast-cancer prognosis: a cohort study. *BMC medicine*, 4:16.

Hersh, A., Stefanick, M., & Stafford, R. (2004). National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA the journal of the American Medical Association*, 291(1), 47–53.

Holli, K., Isola, J., & Cuzick, J. (1998). Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *Journal of clinical oncology*, 16(9), 3115–3120.

Holmberg, L., & Anderson, H. (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*, 363(9407), 453–455.

Holmberg, L., Iversen, O.-E., Rudenstam, C., Hammar, M., Kumpulainen, E., Jaskiewicz, J., Jassem, J., Dobaczewska, D., Fjosne, H., Peralta, O., Arriagada, R., Holmqvist, M., & Maenpaa, J. (2008). Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(7), 475–482.

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., & Vittinghoff, E. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA the journal of the American Medical Association*, 280(7), 605–613.

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: AWMF-Register-Nummer: 032-045OL Leitlinie (Langversion). (Langversion 3.0, Aktualisierung 2012.). Germering: Zuckschwerdt.

Jemal, A., Ward, E., & Thun, M. J. (2007). Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast cancer research BCR*, 9(3), R28.

Kaaks, R., Berrino, F., Key, T., Rinaldi, S., Dossus, L., Biessy, C., Secreto, G., Amiano, P. et al. (2005). Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, 97(10), 755–765.

Kerlikowske, K., Miglioretti, D., Ballard-Barbash, R., Weaver, D., Buist, D., Barlow, W., Cutter, G., Geller, B., Yankaskas, B., Taplin, S., & Carney, P. (2003). Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *Journal of clinical oncology*, 21(23), 4314–4321.

Khan, H. N., Bendall, S., & Bates, T. (2007). Is hormone replacement therapy-related breast cancer more favorable? A case-control study. *The breast journal*, 13(5), 496–500.

Lahmann, P. H., Hoffmann, K., Allen, N., Gils, CH, Khaw, KT, Tehard, B., Berrino, F. Tjønneland, A., Bigaard, J. et al. (2004). Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 111(5), 762–771.

Lahmann, P. H., Schulz, M., Hoffmann, K., Boeing, H., Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Key, T. J., Allen, N. E. et al. (2005). Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *British journal of cancer*, 93(5), 582–589.

Lawson, J. S., Field, A. S., Tran, D. D., & Houssami, N. (2001). Hormone replacement therapy use dramatically increases breast oestrogen receptor expression in obese postmenopausal women. *Breast cancer research BCR*, 3(5), 342–345.

Lower, E. E., Blau, R., Gazder, P., & Stahl, D. L. (1999). The effect of estrogen usage on the subsequent hormone receptor status of primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 58(3), 205–211.

MacLennan, A. H., Broadbent, J. L., Lester, S., & Moore, V. (2004). Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*(4), CD002978.

Magnusson, C., Holmberg, L., Nordén, T., Lindgren, A., & Persson, I. (1996). Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast cancer research and treatment*, 38(3), 325–334.

Manjer, J., Malina, J., Berglund, G., Bondeson, L., Garne, J. P., & Janzon, L. (2001). Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 92(6), 919–922.

Manson, J.E., Aragaki, A.K., Rossouw, J.E., Anderson, G.L. et al. (2017). Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA the journal of the American Medical Association*, 318(10), 927-938.

Mar Fan, H., Houédé-Tchen, N., Chemerynsky, I., Yi, Q., Xu, W., Harvey, B., & Tannock, I. (2010). Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. *Annals of Oncology*, 21(5), 983–987.

Marshall, S. F., Clarke, C. A., Deapen, D., Henderson, K., Largent, J., Neuhausen, S. L., Reynolds, P., Ursin, G., Horn-Ross, P. L., Stram, D. O., Templeman, C., & Bernstein, L. (2010). Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use: the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Research*, 12(1), R4.

Newcomb, P. A., Egan, K. M., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff, L., Baron, J. A., Hampton, J. M., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2008). Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 17(4), 864–871.

Obi, N., Heinz, J., Seibold, P., Vrieling, A., Rudolph, A., Chang-Claude, J., Berger, J., & Flesch-Janys, D. (2016). Relationship between menopausal hormone therapy and mortality after breast cancer The MARIEplus study, a prospective case cohort. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 138(9), 2098–2108.

Ortmann, O. (2010). S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause: S3 guidelines on hormone therapy in the perimenopausal and postmenopausal periods. *Der Gynäkologe*, 43.2010,4. Berlin: Springer Medizin.

Panjari, M., Bell, R., Lijovic, M., La China, M., Schwarz, M., Fradkin, P., Bradbury, J., Farrugia, H., & Davis, S. R. (2010). The relationship between hormone therapy use at the time of diagnosis of breast cancer and tumor characteristics. *Hormones & cancer*, 1(2), 93–99.

Pappo, I., Meirshon, I., Karni, T., Siegelmann-Danielli, N., Stahl-Kent, V., Sandbank, J., Wasserman, I., & Halevy, A. (2004). The characteristics of malignant breast tumors in hormone replacement therapy users versus nonusers. *Annals of surgical oncology*, 11(1), 52–58.

Persson, I., Yuen, J., Bergkvist, L., & Schairer, C. (1996). Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy—long-term follow-up of a Swedish cohort. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 67(3), 327–332.

Potischman, N., Swanson, C. A., Siiteri, P., & Hoover, R. N. (1996). Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(11), 756–758.

Prentice, R. L., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Manson, J. E., Pettinger, M., Hendrix, S. L., Hubbell, F. A., Kooperberg, C., Kuller, L. H., Lane, D. S., McTiernan, A., Jo O'Sullivan, M., Rossouw, J. E., & Anderson, G. L. (2008). Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *American journal of epidemiology*, 167(10), 1207–1216.

Prentice, R. L., Manson, J. E., Langer, R. D., Anderson, G. L., Pettinger, M., Jackson, R. D., Johnson, K. C., Kuller, L. H., Lane, D. S., Wactawski-Wende, J., Brzyski, R., Allison, M., Ockene, J., Sarto, G., & Rossouw, J. E. (2009). Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *American journal of epidemiology*, 170(1), 12–23.

Prior, J. C. (2005a). Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. *Endocrine*, 26(3), 297–300.

Prior, J. C. (2005b). Clearing confusion about perimenopause. *British Columbia Medical Journal*, 10(47), 538–542.

Prior, J. C. (1998). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine reviews*, 19(4), 397–428.

Prior, J. C., Seifert-Klauss, V., & Hale, G. (2013). The Endocrinology of Perimenopaus - New Definitions and Understandings of Hormonal and Bone Changes. *Current Topics in Menopause*, 54–83.

Ravdin, P. M., Cronin, K. A., Howlader, N., Berg, C. D., Chlebowski, R. T., Feuer, E. J., Edwards, B. K., & Berry, D. A. (2007). The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England journal of medicine*, 356(16), 1670–1674.

Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., & Bull, D. (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7630), 1134.

Reeves, M. J., Newcomb, P. A., Remington, P. L., Marcus, P. M., & MacKenzie, W. R. (1996). Body mass and breast cancer. Relationship between method of detection and stage of disease. *Cancer*, 77(2), 301–307.

Rosenberg, L. U., Granath, F., Dickman, P. W., Einarsdóttir, K., Wedrén, S., Persson, I., & Hall, P. (2008). Menopausal hormone therapy in relation to breast cancer characteristics and prognosis: a cohort study. *Breast cancer research BCR*, 10(5), R78.

Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., & Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA the journal of the American Medical Association*, 288(3), 321–333.

Santoro, N., Brown, J. R., Adel, T., & Skurnick, J. H. (1996). Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81(4), 1495–1501.

Saville, D. (1990). Multiple comparison procedures: The practical solution. *American Statistician*(44), 174–180.

Schairer, C., Gail, M., Byrne, C., Rosenberg, P. S., Sturgeon, S. R., Brinton, L. A., & Hoover, R. N. (1999). Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(3), 264–270.

Schultz, E. von, & Rutqvist, L. E. (2005). Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(7), 533–535.

Schuetz, F., Diel, I. J., Pueschel, M., Holst, T. von, Solomayer, E. F., Lange, S., Sinn, P., Bastert, G., & Sohn, C. (2007). Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(4), 342.e1-9.

Seewaldt, V. L., Goldenberg, V., Jones, L. W., Peace, C., Broadwater, G., Scott, V., Bean, G. R., Wilke, L. G., Zalles, C. M., & Demark-Wahnefried, W. (2007). Overweight and obese perimenopausal and postmenopausal women exhibit increased abnormal mammary epithelial cytology. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 16(3), 613–616.

Seifert-Klauss, V. (2013). Endokrinologie. Klimawandel – Wenn Frauen in die Wechseljahre kommen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 73(05), 394-398.

Singer N., & Wilson D. (2009). Menopause, as Brought to You by the Drug Companies.

<http://www.nytimes.com/2009/12/13/business/13drug.html?adxnnl=1&adxnnlx=1315825255-RbS4lwMTf60d70HNQfziSw>

Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and sterility*, 76(5), 874–878.

Stahlberg, C., Pedersen, A. T., Lynge, E., Andersen, Z. J., Keiding, N., Hundrup, Y. A., Obel, E. B., & Ottesen, B. (2004). Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 109(5), 721–727.

Stang, A. (2008). Decline in hormone replacement prescription and fall in breast cancer incidence: an epidemiological discourse. *Deutsches Ärzteblatt international*, 105(16), 303–309.

Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen.

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.psml>

Sturgeon, S. R., Potischman, N., Malone, K. E., Dorgan, J. F., Daling, J., Schairer, C., & Brinton, L. A. (2004). Serum levels of sex hormones and breast cancer risk in premenopausal women: a case-control study (USA). *Cancer causes & control CCC*, 15(1), 45–53.

Tiihonen, M., Saarela, M., Saarinen, S., Ahonen, R., & Heikkinen, A.-M. (2011). Menopausal hormone therapy—Benefits, adverse reactions, concerns and information sources in 2009. *Maturitas*, 70(1), 69-73

Vainio, H. & Bianchini, F. (Eds.) (2002). *Weight Control and Physical Activity: IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 6*. Lyon: IARC Press.

Welton, A., Vickers, M., Kim, J., Ford, D., Lawton, B., MacLennan, A., Meredith, S., Martin, J., & Meade, T. (2008). Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*, 337, a1190.

WHO scientific group (1996). *Research on the menopause in the 1990s: Report of a WHO scientific group. WHO technical report series, 866*. Geneva: World Health Organization.

Wilson Robert A. (1966). *Feminine Forever*. New York: M. Evans & Company.


Wilson, R. A., & Lutz, E. G. H. (1966). *Die vollkommene Frau: Keine kritischen Jahre mehr. Östrogen: Geschenk der Wissenschaft*. München: Kindler.

Wiśniewska, I., Jochymek, B., Lenart-Lipińska, M., & Chabowski, M. (2016). The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer*, 23(2), 178–182.

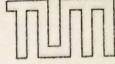


## 6.2 Einverständniserklärung zur Aufbewahrung von Blut- und Gewebeproben

Patientenetikett



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

### Einverständniserklärung

#### Zur Aufbewahrung und Analyse entnommener Gewebe-, Blut- und / oder Knochenmark-Proben (Körpermaterialien) zum Zwecke der Diagnostik, Wissenschaft und Lehre

Ich erteile mein Einverständnis, dass die mir im Rahmen der Behandlung am Klinikum rechts der Isar entnommenen Körpermaterialien zeitlich unbegrenzt aufbewahrt und für spätere diagnostische und wissenschaftliche Untersuchungen (insbesondere auch zur molekulargenetischen Analyse) sowie zu Lehrzwecken (Ausbildung von Studierenden der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München und Weiterbildung von Ärzten des Klinikums rechts der Isar) verwendet werden. Es muss jedoch stets sichergestellt sein, dass diagnostische Untersuchungen vor wissenschaftlichen Untersuchungen und Lehrzwecken Vorrang haben. Die Aufbewahrung der Körpermaterialien erfolgt – für mich kostenlos – im Klinikum rechts der Isar, einem Institut der Technischen Universität München oder einer zertifizierten Gewebebank und wird von der aufbewahrenden Einrichtung bzw. dem Institut für Pathologie organisiert und koordiniert.

Ich bin mir bewusst, dass ich für die Überlassung meiner Körpermaterialien kein Entgelt erhalte und keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantieme oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen habe, die möglicherweise aufgrund der Verwendung meiner Körpermaterialien erzielt werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Körpermaterialien nach Zustimmung der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München im Rahmen von Forschungs Kooperationen oder der Übergabe von Forschungsprojekten an andere Universitäten einzelfallbezogen und eventuell gegen eine Aufwandsentschädigung auch an andere Institutionen (kommerzielle und nicht-kommerzielle Institutionen) weitergegeben werden dürfen.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich durch schriftliche Anzeige dem Klinikum rechts der Isar gegenüber widerrufen kann. Im Widerrufsfall bin ich damit einverstanden, dass meine Körpermaterialien zu diagnostischen Zwecken weiter aufbewahrt werden. Ich habe jedoch das Recht, deren Vernichtung zu verlangen, sofern gesetzliche oder behördliche Bestimmungen nicht entgegenstehen. Ich bin mir bewusst, dass eine Vernichtung der Körpermaterialien nicht möglich ist, wenn diese so weit anonymisiert wurden, dass eine Verbindung zwischen den Körpermaterialien und meiner Person nicht oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und / oder Arbeitskraft möglich ist.

München, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten / der Patientin  
oder des gesetzlichen / bevollmächtigten Vertreters

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Ärztin/des Arztes

## 6.3 Anschreiben an niedergelassene Gynäkologen



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Frauen- und Poliklinik rechts der Isar  
Ismaninger Str. 22 · 81675 München

Frauenklinik und Poliklinik  
Prof. Dr. med.  
**Marion Kiechle**  
Direktorin

Gynäkologische Endokrinologie  
und Kinderwunsch

PD Dr.  
**Vanadin Seifert-Klauss**  
Leitende Oberärztin

Ismaninger Str. 22  
81675 München  
Germany

Osteoporose, Menopause  
Endometriose, Zyklus-Störungen  
Kontrazeptions- und  
Kinderwunschberatung  
Hormonsprechstunde

Zentrale Anmeldung  
Tel +49.89.4140.2448  
Fax +49.89.4140.4012

Sekretariat  
Tel +49.89.4140.2424  
Fax +49.89.4140.4012

endokrinologie@lrz.tum.de  
www.tum.de

Klinikum rechts der Isar  
Anstalt des öffentlichen Rechts

München, im November 2009

Sehr geehrter Frau Kollegin /Herr Kollege \_\_\_\_\_

im Rahmen einer Studie, die die Prognose von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammacarcinom und einer Hormonersatztherapie in der Vorgeschichte untersucht, möchten wir einige Ihrer Patientinnen, die in unserer Klinik mitbetreut werden/wurden, in die Auswertung mit einbeziehen. Zur Ergänzung unserer vorliegenden Daten benötigen wir noch einige zusätzliche Informationen und bitten sie herzlichst, uns einige Angaben zu machen:

**Wann befand sich die Patientin zum letzten Mal in Ihrer Behandlung?**

**Traten im Verlauf Metastasen oder ein lokoregionäres Rezidiv auf?**  
(Lokalisation, Zeitpunkt MM/JJ beim Auftreten von Met./Rez.)

**Ist die Patientin verstorben? Wenn ja, wann und in Abhängigkeit von Ihrer Tumorerkrankung?**

Wir bedanken uns schon vorab für Ihre Mitarbeit und werden Sie auf Wunsch über die Ergebnisse unserer Studie informieren.

Auf dem beigelegten separaten Blatt finden Sie die Namen und Geburtsdaten der Patientinnen, die bei Ihnen in Behandlung waren und von denen wir weitere Informationen benötigen.

Falls Sie noch Fragen haben können Sie sich per Email gerne an Frau Häusler, medizinische Doktorandin ([amrei.haeusler@googlemail.com](mailto:amrei.haeusler@googlemail.com)) oder Frau Dr. Baumgärtner, Frauenärztin ([annebaumgaertner@web.de](mailto:annebaumgaertner@web.de)) wenden. Telefonisch erreichen Sie einen Ansprechpartner unter 089/4140-6750 (Sekretariat).

Ihre Antwort können Sie uns per Fax **089/4140-6757** zu Händen Frau Amrei Häusler oder per Post an **Frauenklinik der TU München, Klinikum rechts der Isar, Sekretariat Frau Stickeln, z.H. Amrei Häusler, Ismaninger Straße 22, 81675 München** zukommen lassen.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. V. Seifert-Klauss  
Ltd. Oberärztin

Dr. Anne Baumgärtner

PJ Amrei Häusler

Seite 1

## 6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Fallzahlverteilung nach Jahr der Erstdiagnose
Abbildung 2	Fallzahlverteilung nach Geburtsjahrgang
Abbildung 3	Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs (Consort-Diagramm)
Abbildung 4	Verteilung der HT-Anwendung in der peri- und postmenopausalen Gruppe
Abbildung 5	Verteilung des Alters bei Erstdiagnose (ED) in den drei Gruppen (n=1053)
Abbildung 6	Verteilung der T-Stadien bei Diagnosestellung
Abbildung 7	Verteilung des Nodalstatus bei Diagnosestellung
Abbildung 8	Art der Operation
Abbildung 9	Verteilungsmuster der Fernmetastasen im Kollektiv (n=1053)
Abbildung 10	Verteilung des Gesamtüberlebens nach Menopausenstatus (p<0.001)
Abbildung 11	Verteilung des progressionsfreien Überlebens nach Menopausenstatus (p=0.09)
Abbildung 12	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: längeres krankheitsfreies Überleben bei den postmenopausalen HT-Anwenderinnen
Abbildung 13	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Perimenopausale HT-Anwenderinnen haben ein kürzeres progressionsfreies Überleben
Abbildung 14	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: längeres Gesamtüberleben bei den postmenopausalen HT-Anwenderinnen
Abbildung 15	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Perimenopausale HT-Anwenderinnen haben ein kürzeres Gesamtüberleben

## 6.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Zusammensetzung und Darreichungsform der angewendeten HT-Präparate
Tabelle 2	Prognostische Faktoren bei Diagnosestellung
Tabelle 3	Anzahl von Fernmetastasen in den einzelnen Gruppen
Tabelle 4	10-Jahres Gesamtüberleben (OS) und krankheitsfreies Überleben (DFS)
Tabelle 5	Überleben frei von Fernmetastasen nach 10 Jahren
Tabelle 6	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: TTP postmenopausal
Tabelle 7	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: TTP perimenopausal
Tabelle 8	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: OS postmenopausal
Tabelle 9	Multivariate Cox-Regressionsanalyse: OS perimenopausal

## 6.6 Abkürzungsverzeichnis

adj.	adjuvant
BET	brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index : Körpergewicht in Kilogramm/(Größe in Metern) <sup>2</sup>
bzw.	beziehungsweise
CEE	konjugierte equine Östrogene
CTx	Chemotherapie
DFS	Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben)
d.h.	das heißt
E	Östrogen
ED	Erstdiagnose
et al.	et alii, lateinisch für: und andere (Autoren)
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G	Gestagen
G 1-3, Gx	Grading (entspricht dem Differenzierungsgrad des Primärtumors)
Her-2 neu	human epidermal growth factor receptor 2 (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
HT	Hormontherapie
HT+/HT-	Hormontherapie-Anwendung/ keine Hormontherapie-Anwendung
IE	internationale Einheit
KI	Konfidenzintervall

LK	Lymphknoten
LNG	Levonorgestrel (synthetisches Gestagen)
M0	Metastasen frei
M1	metastasiert
MaCa	Mammakarzinom
ME	Mastektomie
MPA	Medroxyprogesteronacetat (synthetisches Gestagen)
n	Anzahl
N0	Lymphknoten tumorfrei
N+	Lymphknoten Tumor-befallen
Nx	Lymphknotenbefall unklar
NETA	Norethisteron (synthetisches Gestagen)
OP	Operation
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p-Wert	Signifikanzwert
peri	perimenopausal
post	postmenopausal
R0	kein makroskopischer oder mikroskopischer Tumorrest
R1	mikroskopischer Tumorrest
Rx	Tumorrest nicht beurteilbar
RTx	Strahlentherapie
s.	siehe
SD	Standardabweichung
STRAW	Stages of Reproductive Aging

T1- 4	Tumorstadium nach TNM
Tis	Tumor in situ
Tx	unklares Tumorstadium/-größe
TTP	Time to Progression (Zeitintervall bis zum Fortschreiten der Erkrankung)
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHI	Women´s Health Initiative
WHO	World Health Organization
x	unbekannter Wert/Variable
Z.n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

## 6.7 Lebenslauf





## **7 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Kiechle für die Überlassung des Themas der Arbeit und die Möglichkeit an der von ihr geleiteten Frauenklinik meine Promotion durchführen zu können. Danke auch an Frau Dr. Schwarz-Böger für ihre Hilfe mit den MaCa-Verzeichnissen und die Heranführung an Tabellenprogramme und an Herrn Dr. Tibor Schuster für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Seifert-Klauss und meiner Betreuerin Frau Dr. Krämer bedanken, die beide mit ihrer guten Betreuung, tatkräftigen Unterstützung und vor allem großen Geduld wesentlich zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben.

Zuletzt möchte ich meinem Ehemann Marc, meinen Eltern Birgitt und Ignaz und meinem Bruder Clemens danken, die mich manchmal liebevoll, manchmal forsch über die lange Zeit immer wieder motiviert haben die vielen intensiven Arbeitsstunden im Archiv, im digitalen Tumorregister, an der Datenbank und am Schreibtisch letztlich zu einem abschließenden Erfolg zu führen.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Ich bin mir bewusst, dass eine unwahre Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Stuttgart, den .....

.....

Anna Maria Burghartz

## Zusatzerklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die Doktorarbeit nicht an einen kommerziellen Info-Broker bzw. an eine sonstige Organisation oder Unternehmung weiterverkaufe bzw. verschenke oder zur Veräußerung übergebe.

Sollte ich dies doch beabsichtigen, werde ich dies nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung des Lehrstuhls tun.

Stuttgart, den .....

.....

Anna Maria Burghartz