

# Inhaltsverzeichnis

<b>Ein Jahrhundert Therapie des Mammakarzinoms durch Hormonentzug (A. Kafka, D. Lüftner)</b>	<b>12</b>
1.1. Ablative Hormontherapie .....	12
1.2. Additive Hormontherapie .....	14
1.3. Literatur .....	16
<b>Diagnostik und Stellenwert der Steroidhormonrezeptoren (D. Lüftner, P. Henschke)</b>	<b>18</b>
2.1. Interaktion von Steroidhormon und Steroidhormonrezeptor .....	18
2.2. Struktur und Funktion der Steroidhormonrezeptoren .....	18
2.3. Varianten an Steroidhormonrezeptoren .....	19
2.4. Diagnostik der Steroidhormonrezeptoren .....	19
2.5. Klinische Bedeutung der Steroidhormonrezeptoren.....	23
2.6. Literatur .....	25
<b>Wirkungsmechanismen von Hormontherapien (C. Jackisch, P. Hadji, A. Rody, K. Bock, U. Wagner)</b>	<b>28</b>
3.1. Einleitung .....	28
3.2. Pathologisch-molekulare Kriterien für ein endokrines Tumoransprechen - Mechanismen der Steroidhormon-Wirkung .....	28
3.3. Prinzipien der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms.....	29
3.3.1. Wirkungsweise Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) .....	30
3.3.2. Wirkungsweise der Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH- oder LHRH)-Agonisten.....	31
3.3.3. Wirkungsweise der Aromatasehemmer .....	33
3.3.4. Wirkungsweise steroidaler "reiner" Antiöstrogene (Fulvestrant; ICI 182.780) .....	34
3.4. Nebenwirkungen endokriner Therapieformen .....	34
3.4.1. Tamoxifen .....	35
3.4.2. GnRH-Analoga .....	35
3.4.3. Aromatasehemmer.....	36
3.4.4. Fulvestrant.....	37
3.5. Einfluss endokriner Therapien auf den Knochenstoffwechsel .....	37
3.5.1. GnRH-Analoga .....	38
3.5.2. Tamoxifen .....	38
3.5.3. Aromatasehemmstoffen der 3. Generation .....	39
3.6. Literatur .....	40
<b>Hormontherapie zur Prävention von Mammakarzinomen und als Behandlung nach DCIS (G. v. Minckwitz, K. Hofmann)</b>	<b>44</b>
4.1. Präventionsstudien .....	44
4.1.1. Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) - die NSABP-P1-Studie (2).....	44
4.1.2. Der Royal Marsden Hospital Tamoxifen Prevention Trial (RMH-Studie) (5) .....	45
4.1.3. Der Italian Randomized Trial among Hysterectomised Women (7).....	46
4.1.4. Die internationale Brust Interventions-Studie (IBIS I) (8).....	46
4.1.5. Die Multiple Outcome Raloxifen (MORE) Studie (9) .....	47
4.2. Der Stellenwert der Chemoprävention in der täglichen Praxis .....	48

4.3.	Hormontherapie nach DCIS .....	50
4.3.1.	Die NSABP-B24 Studie (18).....	51
4.3.2.	Die NK NHSBSP-Studie (20) .....	51
4.4.	Literatur .....	52

### **Neoadjuvante endokrine Therapie des rezeptorpositiven Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau (S. Paepke, N. Harbeck) 54**

5.1.	Einleitung .....	54
5.2.	Neoadjuvante endokrine Therapieansätze .....	54
5.2.1.	Tamoxifen .....	55
5.2.2.	Aromatasehemmer .....	56
5.2.3.	Neoadjuvante endokrine Monotherapie mit Exemestan .....	56
5.2.4.	Neoadjuvante endokrine Monotherapie mit Arimidex .....	57
5.2.5.	Neoadjuvante endokrine Monotherapie mit Letrozol .....	57
5.3.	Derzeitige neoadjuvante endokrine Monotherapiestudien .....	58
5.4.	Therapiemonitoring bei neoadjuvanter endokriner Therapie .....	60
5.5.	Limitierungen der neoadjuvanten endokrinen Therapie .....	62
5.6.	Offene Fragestellungen .....	62
5.7.	Diskussion .....	63
5.8.	Empfehlungen für die klinische Praxis .....	64
5.9.	Ausblick .....	64
5.10.	Literatur .....	64

### **Adjuvante Hormontherapie bei der prämenopausalen Patientin (S. Taucher, M. Gnant, R. Jakesz) 68**

6.1.	Hintergrund und historischer Überblick.....	68
6.2.	Arten der adjuvanten Hormontherapie .....	69
6.2.1.	Tamoxifen .....	69
6.2.2.	Aromatasehemmer .....	70
6.2.3.	Ovarektomie .....	71
6.2.4.	LHRH-Analoga .....	72
6.2.5.	LHRH-Analoga und Tamoxifen .....	72
6.2.6.	Kombinierte chemoendokrine Therapie .....	74
6.3.	Nebenwirkungen der adjuvanten Hormontherapie .....	76
6.4.	Literatur .....	77

### **Adjuvante Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen (J.-U. Blohmer) 82**

7.1.	Postmenopause und Rezeptorstatus .....	82
7.2.	Tamoxifen .....	82
7.3.	Chemoendokrine adjuvante Therapie .....	83
7.4.	Aromatasehemmer .....	84
7.5.	Leitlinienkonforme Behandlung .....	86
7.6.	Literatur .....	88

## **Hormontherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (C. Wiltshcke, C. Zielinski)**

92

8.1.	Einleitung .....	92
8.2.	Therapeutika in der Entwicklung der Hormontherapie beim metastasierten Mammakarzinom .....	92
8.2.1.	Ovarielle Ablation (OA) .....	93
8.2.1.1.	Chirurgische und radiotherapeutische Kastration .....	93
8.2.1.2.	LHRH-Analoga .....	93
8.2.2.	Antiöstrogene (AE) .....	93
8.2.2.1.	Tamoxifen .....	93
8.2.2.2.	SERMs .....	94
8.2.2.3.	SERDs .....	94
8.2.3.	Aromataseinhibitoren (AI) .....	95
8.2.3.1.	Anastrozol .....	95
8.2.3.2.	Letrozol .....	95
8.2.3.3.	Formestan, Exemestan .....	96
8.2.4.	Gestagene .....	96
8.2.4.1.	Medroxyprogesteronacetat (MPA) .....	96
8.2.4.2.	Megestrolacetat (MA) .....	97
8.3.	Heute gängige Therapierichtlinien .....	97
8.3.1.	Rolle der Hormonrezeptorbestimmung und anderer Tumorcharakteristika .....	97
8.3.2.	Welche Patientinnen sollen Hormontherapie erhalten? .....	98
8.3.3.	Welche Patientinnen sollen keine Hormontherapie erhalten? .....	98
8.3.4.	Derzeit übliche Therapiesequenzen .....	98
8.4.	Diskussion .....	99
8.4.1.	Ist eine Kombination von LHRH-Analoga mit anderer Hormontherapie besser als eine Monotherapie bei prämenopausalen Patientinnen? .....	99
8.4.2.	Tamoxifen kein Standard mehr in der Firstline-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms! .....	99
8.4.3.	Welchen Aromataseinhibitor (zuerst)? Steroidale vs. nonsteroidale Aromataseinhibitoren? .....	100
8.4.4.	Kombinationen und Sequenzen von hormonellen Therapien .....	100
8.4.5.	Kombination mit Zytostatika .....	101
8.4.6.	Ist eine Resistenz gegen Hormontherapie verhinderbar bzw. umkehrbar? .....	101
8.5.	Literatur .....	102

## **Stellenwert endokriner Therapien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom (P. Schmid, K. Possinger)**

106

9.1.	Hintergrund .....	106
9.2.	Palliative Behandlungsstrategie - Prognostische und prädiktive Parameter .....	106
9.3.	Behandlungsstrategien in der metastasierten Behandlungssituation .....	107
9.3.1.	Hormontherapie oder Chemotherapie - Indikationen zur Hormontherapie .....	107
9.3.2.	Kombinierte Hormontherapie .....	108
9.3.3.	Kombination von Chemotherapie und Hormontherapie .....	108
9.4.	Endokrine Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	108
9.4.1.	Erstlinientherapie bei prämenopausalen Frauen .....	108
9.4.2.	Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen .....	109

9.5.	Folgetherapien .....	111
9.5.1.	Folgetherapie bei prämenopausalen Frauen .....	111
9.5.2.	Folgetherapie bei postmenopausalen Frauen .....	112
9.5.3.	Folgetherapie nach Erstlinientherapie mit Tamoxifen .....	112
9.5.4.	Folgetherapie nach Erstlinientherapie mit Tamoxifen .....	113
9.6.	Literatur.....	114

### **Das Problem der 3 H's: HER-2/neu, Herceptin und hormonelle Therapieformen (D. Lüftner) 118**

10.1.	Reziproke Regulation von HER-2/neu und Östrogenrezeptor .....	118
10.2.	Bedeutung von Koaktivatoren und Korepressoren für die Funktion des Östrogenrezeptors und Bezug zu HER-2/neu .....	119
10.3.	Östrogen-unabhängige Aktivierung des Östrogenrezeptors nach Stimulation von Rezeptoren der EGF-Familie.....	119
10.4.	Daten zur Regulation von HER-2/neu aus der TABLE-Studie .....	120
10.5.	Bedeutung von HER-2/neu für die adjuvante Hormontherapie .....	122
10.6.	Bedeutung von HER-2/neu für die Hormontherapie in der metastasierten Situation .....	122
10.7.	Pathophysiologie der Kombination von Hormontherapie plus Herceptin .....	123
10.8.	Literatur.....	124

### **Psychoonkologische Aspekte der Hormontherapie beim Mammakarzinom (B. Flath) 128**

11.1.	Einleitung .....	128
11.2.	Neurobiologische Grundlagen .....	128
11.3.	Klinische Daten.....	129
11.4.	Depressionen bei Patientinnen mit Mammakarzinom .....	130
11.5.	Therapie von Depressionen bei Mammakarzinom-Patientinnen unter antihormoneller Therapie .....	132
11.6.	Literatur.....	135

### **Mammakarzinom und Schwangerschaft (M. Kiechle, B. Plattner) 138**

12.1.	Diagnose.....	138
12.2.	Therapie .....	139
12.3.	Literatur.....	140

### **Index 142**