

**Aus der  
Universitäts-Frauenklinik Tübingen  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener**

**B-Bild und Farbdopplersonographie des Uterus unter  
Tamoxifeneinfluss**

**INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Nicole Yvonne Winkler  
aus  
Würzburg**

**2004**

Dekan:

Professor Dr. C.D. Claussen

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. J. Huober

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. C. Belka

Inhaltsverzeichnis .....	I
1 Einleitung .....	1
1.1 Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERM) .....	1
1.1.1 Einsatz von Tamoxifen in der Brustkrebstherapie .....	2
1.1.2 Metabolismus .....	2
1.1.3 Anwendungsgebiete von Tamoxifen .....	3
1.1.3.1 Adjuvante Situation .....	3
1.1.3.2 Metastasierte Situation .....	5
1.1.3.3 Prävention .....	5
1.2 Unerwünschte Wirkungen einer Tamoxifentherapie .....	6
1.2.1 Allgemein .....	6
1.2.2 Die Wirkung von Tamoxifen auf das Endometrium .....	6
1.2.3 Pathogenese der Endometriumkarzinome unter Tamoxifentherapie .....	8
1.2.4 Inzidenz des Endometriumkarzinoms unter Tamoxifeneinfluss .....	9
1.3 Das Endometriumkarzinom .....	10
1.3.1 Häufigkeit und Epidemiologie .....	10
1.3.2 Dispositionsfaktoren .....	10
1.3.3 Klinik .....	11
1.3.4 Prognose .....	11
1.4 Sonographische Befunde in der Postmenopause .....	12
1.5 Zielsetzung .....	12
2 Patienten und Methoden .....	13
2.1 Grundlagen der transvaginalen Sonographie .....	13
2.1.1 Das Prinzip der B-Bild- Sonographie .....	13
2.1.2 Das Doppler-Verfahren .....	14
2.2 Methoden .....	15
2.2.1 Auswahl der Patientinnen .....	15
2.2.2 Erhebung klinischer und anamnestischer Daten .....	15
2.3 Untersuchungsmethode .....	18
2.4 Statistische Erfassung und Interpretation der Ergebnisse .....	19

Inhaltsverzeichnis .....	II
3 Ergebnisse .....	22
3.1 Demographie.....	22
3.2 Gynäkologische Anamnese.....	23
3.3 Postmenopausale Hormonersatztherapie .....	22
3.4 Erstdiagnose und Therapie der Mammakarzinomkrankung.....	25
3.5 Tamoxifendosis und Anzahl der sonographischen Untersuchungen .....	25
3.6 Uterine Blutungen.....	25
3.6.1 Tamoxifendosierung und uterine Blutungen.....	26
3.7 Sonographische Messungen.....	28
3.8 Dopplersonographie .....	38
3.9 Adnexbefunde .....	42
3.10 Leiomyome.....	42
3.11 Histologische Ergebnisse .....	42
4 Diskussion .....	45
4.1 Demographie.....	45
4.2 Sonographische Messungen.....	46
4.3 Dopplersonographie .....	50
4.4 Adnexbefunde .....	51
4.5 Uterine Leiomyome .....	51
4.6 Histologische Ergebnisse .....	52
4.7 Schlussfolgerung.....	54
5 Zusammenfassung.....	56
6 Literaturverzeichnis, chronologisch .....	60
Literaturverzeichnis, alphabetisch .....	71

# 1. Einleitung

## 1.1. Selektive Östrogenrezeptor- Modulatoren (SERM)

Selektive Östrogenrezeptor- Modulatoren sind eine Gruppe strukturell unterschiedlicher Verbindungen, die am  $\alpha$  - und auch am  $\beta$ - Östrogenrezeptor binden. Die besondere Eigenschaft dieser Substanzen ist, dass, in Abhängigkeit von der Gewebeart, sowohl antagonistische anti- östrogene Effekte als auch agonistische östrogene Effekte ausgeübt werden können.

Selektive Östrogenrezeptor- Modulatoren können in zwei chemische Gruppen eingeteilt werden: Triphenylethylene und Benzothiophene.

Tamoxifen gehört zur Gruppe der Triphenylethylene. Diese sind plane, strukturell rigide Verbindungen, welche in cis- oder trans- Konformation vorliegen und häufig als Racemate verwendet werden (1).

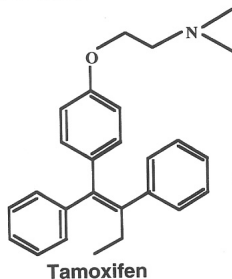


Abb.1 Chemische Struktur des Tamoxifen

Selektive Östrogenrezeptor- Modulatoren werden zur Therapie verschiedener Erkrankungen eingesetzt. Darunter die Behandlung postmenopausaler Osteoporose (Raloxifen), die Therapie von Sterilitätspatienten (Clomiphen) und die Behandlung des Mammakarzinoms (Tamoxifen).

### **1.1.1 Einsatz von Tamoxifen in der Brustkrebstherapie**

Die Substanz Tamoxifen, ein nicht steroidales Antiöstrogen, wurde 1967 in Großbritannien zunächst als Kontrazeptivum entwickelt. Jedoch stellte sich Tamoxifen als ovulationsauslösend heraus und wurde daraufhin in der Sterilitätstherapie eingesetzt (2,3).

Es zeigte sich, dass diese Substanz auch in der Behandlung des Mammakarzinoms wirksam war. Daraus resultierte ein Einsatz von Tamoxifen zuerst in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und später auch in der adjuvanten Situation. Daher wird Tamoxifen heute als endokrine Therapie der Wahl des Mammakarzinoms aller Stadien (adjuvant und metastasiert) bei prä- und postmenopausalen Patientinnen eingesetzt (4). Die übliche Dosierung beträgt 20 mg pro Tag als orale Gabe.

Seit 1998 ist Tamoxifen in den USA auch zur Brustkrebsprävention bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko zugelassen.

### **1.1.2 Metabolismus**

Tamoxifen, oral verabreicht, wird enteral resorbiert und erreicht seinen maximalen Serumspiegel nach 5 Stunden. Die Halbwertszeit beträgt 5 bis 7 Tage. Konstante Wirkspiegelkonzentrationen in Plasma werden nach 4 Wochen erreicht.

Tamoxifen wird in der Leber verstoffwechselt und zu 70% in Form von Metaboliten ausgeschieden. Fünfundsechzig Prozent der enteral aufgenommenen Dosis werden nach zwei Wochen, vornehmlich fäkal, ausgeschieden.

Die durch hepatischen Metabolismus entstehenden Stoffwechselprodukte wie N- desmethyltamoxifen (N- dMT) und 4- hydroxytamoxifen entfalten hauptsächlich antiöstrogene Wirkung. N- desmethyltamoxifen (N- dMT) ist der Hauptmetabolit des Tamoxifen, der eine ebenso hohe Potenz und Wirksamkeit wie Tamoxifen selbst besitzt (1,5).

Einige wenige Metaboliten, wie das Stoffwechselprodukt Met-E, können agonistisch östrogene Effekte ausüben (6).

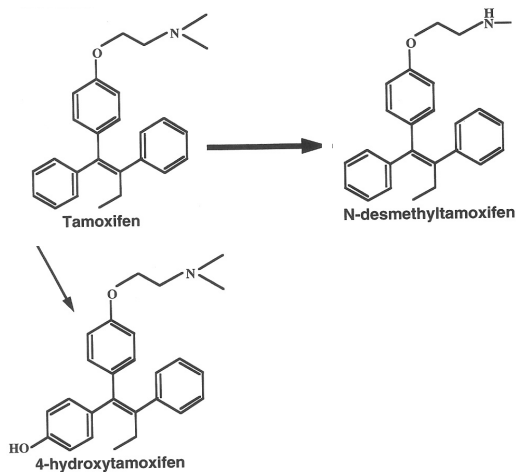


Abb.2 Metaboliten des Tamoxifen im Serum

### 1.1.3 Anwendungsgebiete von Tamoxifen

#### 1.1.3.1 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Nach adjuvanter antiendokriner Therapie mit Tamoxifen zeigte sich bei Patientinnen mit Östrogen-Rezeptor positiven Mammakarzinomen nach einjähriger, zweijähriger und fünfjähriger Therapie eine Senkung der Rezidivrate um 21%, 29% bzw. 47%, sowie eine Reduktion der Mortalität um 12%, 17% bzw. 26% (7).

Somit stellt sich hinsichtlich Rezidivprophylaxe und Mortalitätssenkung die 5-jährige Therapie als überlegen dar. Aus diesem Grund gilt die 5-jährige Tamoxifentherapie heute als Standardtherapie bei Mammakarzinomen mit positivem Östrogenrezeptorstatus.

Die relative Reduktion der Mortalität war für nodal negative und nodal positive Patientinnen gleich.

Aufgrund des höheren Rezidiv- und Mortalitätsrisikos nodal positiver Patientinnen ergibt sich durch die adjuvante Tamoxifentherapie bei diesen Patientinnen absolut gesehen jedoch eine größere Reduktion der Mortalität.

So zeigte sich in einer Metaanalyse der EBCTCG (7) anhand von 30.000 Mammakarzinom- Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus, dass nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren, durch eine fünfjährige adjuvante Tamoxifentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Systemtherapie 5.6% der nodal negativen und 10.9% der nodal positiven Patientinnen mehr überlebt hatten.

Diese Therapieerfolge stellen sich unabhängig von Alter, Menopausenstatus oder stattgehabter Chemotherapie dar.

Gleichzeitig zeigte sich, dass durch eine einjährige, zweijährige oder fünfjährige Tamoxifentherapie das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms um 13%, 26% bzw. 47% gesenkt wurde.

Neben Tamoxifen erlangt heutzutage die Substanzgruppe der Aromatasehemmer eine zunehmende Bedeutung in der adjuvanten antiendokrinen Therapie des Mammakarzinoms.

Von einer Vielzahl adjuvanter Studien, die Aromatasehemmer in unterschiedlichen Konstellationen mit Tamoxifen vergleichen, liegen jetzt von der ATAC- Studie (75) erste Ergebnisse vor. In dieser randomisierten Phase III Studie wurden postmenopausale, Mammakarzinompatientinnen mit zumeist positivem Hormonrezeptorstatus nach Operation mit oder ohne Strahlentherapie und mit oder ohne Chemotherapie entweder mit Tamoxifen, Anastrozol (einem Aromatasehemmer) oder Tamoxifen plus Anastrozol über 5 Jahre adjuvant behandelt. Nach 48 Monaten Nachbeobachtungszeit zeigte sich bei denen mit Anastrozol im Vergleich zu den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen ein verbessertes rezidivfreies Überleben um 2,4 %. Auch die Rate kontralateraler Mammakarzinome war nach Therapie mit Anastrozol nach 48 Monaten im Vergleich zur Tamoxifentherapie um 58% vermindert. Die Kombinationstherapie bestehend aus Tamoxifen und Anastrozol war der Monotherapie mit Tamoxifen in sämtlichen Parametern nicht überlegen, so dass dieser Therapiearm noch bei laufender Studie entblindet und beendet wurde.



Das Nebenwirkungsspektrum war unter Anastrozoltherapie eher günstiger mit einer geringeren Inzidenz von Endometriumkarzinomen und weniger thrombembolischen Komplikationen. Demgegenüber zeigten sich unter Therapie mit Anastrozol mehr Knochenfrakturen und die Rate an Gelenk- und Muskelbeschwerden war erhöht. Aufgrund dieser Daten ist Anastrozol bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen zur adjuvanten Therapie zugelassen.

### **1.1.3.2 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms**

In fortgeschrittenen Stadien des Mammakarzinoms stellte Tamoxifen bis vor kurzem die endokrine Therapie der ersten Wahl dar. Neuerdings werden jedoch häufiger Aromatasehemmer der 3. Generation zur First- line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt (2).

Die endokrine Therapie mittels Tamoxifen ist jedoch aufgrund des günstigen therapeutischen Index weiterhin eine wertvolle Option in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Effektivität wird dabei entscheidend vom Hormonrezeptorstatus beeinflusst.

Ein Ansprechen im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission zeigte sich in den aktuellen multizentrischen Phase II- Studien bei 20-30 % der Patientinnen. Betrachtet man zusätzlich diejenigen Patientinnen, bei denen die Erkrankung über mindestens 6 Monate stabilisiert werden konnte, so profitieren ca. 50 % der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom von einer Tamoxifentherapie.

Das progressionsfreie Intervall beträgt im Median 7 bis 8 Monate.

### **1.1.3.3 Prävention des Mammakarzinoms in der Hochrisikosituation**

Da Tamoxifen in der adjuvanten und metastasierten Situation eine effektive Therapieoption war, und da sich in adjuvanten Therapiestudien zeigte, dass Tamoxifen das Entstehungsrisiko kontralateraler Mammakarzinome um 50 % verminderte, wurde eine Präventions- Studie in den USA initiiert (8). In dieser Studie wurden 15.000 gesunde Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom- Risiko randomisiert und anschließend entweder mit Tamoxifen oder mit einem Placebo

über 5 Jahre behandelt. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass Tamoxifen die Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms um 49% reduzierte. Bei Patientinnen mit carcinoma lobulare in situ der Brust oder mit atypischer Hyperplasie konnte das Risiko ebenfalls um 56% bzw. 86% gesenkt werden. Auch das Entstehungsrisiko eines ductalen carcinoma in situ (DCIS) wurde um 50% gemindert. Der Effekt von Tamoxifen besteht hauptsächlich in der Reduktion hormonrezeptor- positiver Mammakarzinome. Das Auftreten hormonrezeptornegativer Mammakarzinome wurde durch die präventive Tamoxifengabe nicht beeinflusst.

## **1.2 Unerwünschte Wirkungen einer Tamoxifentherapie**

### **1.2.1 Allgemein**

Aufgrund seiner sowohl agonistisch- als auch antagonistisch- östrogenen Wirkung kann Tamoxifen zu unterschiedlichen Nebenwirkungen führen. Hierunter sind zu nennen: Hitzewallungen, Depressionen, Übelkeit, Austrocknung der Schleimhäute, Alopezie, Kolpitis, thromboembolische Ereignisse wie Venenthrombosen, Lungenarterienembolien sowie zerebrovaskuläre Insulte. In seltenen Fällen kamen Augenveränderungen im Sinne von Cornealtrübungen, Katarakten und Retinopathien vor. Zusätzlich wurde eine erhöhte Inzidenz von Ovarialzysten beschrieben.

Weiterhin wurden selten Leukozytopenien, Thrombozytopenien, Anstieg der Leberenzymwerte, Hypertriglyceridämien und Absinken des Antithrombin-III - Spiegels beobachtet (10, 11, 12).

### **1.2.2 Die Wirkung von Tamoxifen auf das Endometrium**

Unter einer Therapie mit Tamoxifen können vermehrt proliferative Veränderungen des Endometriums in Form von Hyperplasien, Polypen und Endometriummalignomen auftreten (5, 10). Tamoxifen übt einen agonistisch östrogenen Effekt auf das Endometrium aus (13). Im Tierversuch an Nacktmäusen wurde beobachtet, dass Tamoxifen das Wachstum von

menschlichen Endometriumkarzinomzellen, die den Tieren implantiert wurden, stimuliert. Dagegen zeigte Tamoxifen eine wachstumsinhibitorische Wirkung auf humane Mammakarzinomzellen, die den selben Tieren implantiert wurden (14). Im Rahmen weiterer Studien an Nacktmäusen (15) zeigte sich unter Tamoxifenmedikation eine Zunahme glandulär- zystischer Hyperplasien und eine Induktion des Proto- Oncogens c- Fos und anderer östrogeninduzierter Gene im Endometrium (16, 17, 5). Weiterhin fand man einen erhöhten Mitoseindex (18, 19) und Erhöhungen von Proliferationsmarkern, wie Ki67 (5, 20). Auch stellte man deziduale Veränderungen des Endometriums nach Progesteronanwendung (21) sowie eine Zunahme von Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Endometriumgewebe und Vaginalepithel fest. Des Weiteren fand sich eine Erhöhung des karyopyknotischen Index des Vaginalepithels (22 5, 23). Es wurde auch ein vermehrtes Auftreten von Leiomyomen und Endometriose unter Tamoxifentherapie beobachtet (24, 25). Analog zu den Tierversuchen zeigen klinische Beobachtungen, dass eine Tamoxifenmedikation in kausalem Zusammenhang mit der Entwicklung endometrialer Veränderungen steht. Es wurde eine Inzidenzzunahme von Korpuspolypen, endometrialer Hyperplasien und Hypertrophien beschrieben. Weiterhin ist eine erhöhte Inzidenz endometrialer Neoplasien um den Faktor 2.53 ( Relatives Risiko) zu verzeichnen (26-30).

Als positive Nebeneffekte einer Tamoxifentherapie sind eine Erhöhung der Knochendichte mit einer Verminderung der Rate an Knochenbrüchen und eine Senkung sowohl des Serumcholesterins, als auch der LDL- und der Apolipoprotein B- Fraktion zu nennen (31).

### 1.2.3 Pathogenese der Endometriumkarzinome unter Tamoxifentherapie

Aufgrund der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Tatsachen klassifizierte die "International Agency for Research on Cancer" Tamoxifen als ein endometriales Kanzerogen (32, 33).

Die Genese der potentiell durch Tamoxifen induzierten Endometriumkarzinome ist umstritten. So stellen die Mehrzahl der Autoren (5, 34, 13) den agonistisch östrogenen Effekt des Tamoxifen auf das Endometrium als wahrscheinlichen Pathomechanismus für die Entstehung von Polypen und Neoplasien heraus.

Dahingegen formulierten Dallenbach-Hellweg (26) sowie Schmidt und Horn et al. (35) die Hypothese, dass Tamoxifen eine antiöstrogene, gestagenähnliche Wirkung auf das Endometrium habe. Diese These wird dadurch gestützt, dass Endometriumkarzinome, die unter Tamoxifentherapie auftreten, sich histologisch als muzinöse, klarzellige oder serös- papilläre Karzinome darstellen, und somit nicht dem üblicherweise unter Östrogeneinwirkung auftretendem Typ des Adenokarzinoms entsprechen.

Weiterhin zeigten Powles et al. (36), dass die durch Tamoxifen induzierten molekular-biologischen Veränderungen des Endometriums sich von den durch Östrogene verursachten Endometriumveränderungen unterscheiden. Im Gegensatz zu den meisten Östrogeneffekten können nur wenige durch Tamoxifen induzierte Veränderungen des Endometriums durch Gestagene antagonisiert werden (37, 38).

Neis et al. (39) gehen davon aus, dass Tamoxifen präexistente subklinische Endometriumläsionen in manifeste Karzinome konvertieren kann. Es stellt sich daher die Frage, ob Endometriumkarzinome unter Tamoxifentherapie nicht auf einem bereits zuvor östrogen- stimulierten Endometrium entstanden sind (35).

Die meisten endometrialen Neoplasien unter Tamoxifen sind von geringem Grading und Staging und weisen somit kein besonders aggressives Verhalten auf (40, 41). Diese Erkenntnisse basieren auf Ergebnissen einzelner Studien der NSABP (amerikanische Studiengruppe) in der Tamoxifen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei einer Vielzahl von Patientinnen eingesetzt wurde.

### 1.2.4 Inzidenz des Endometriumkarzinoms unter Tamoxifeneinfluss

Nach vorherrschender Meinung (4, 8, 42- 51) liegt das relative Risiko eines Endometriumkarzinoms nach einer Tamoxifentherapie, vergleichbar mit den Ergebnissen der Tierversuche, um den Faktor 1.3- 7.5 höher als bei einem altersentsprechendem Normkollektiv.

Dies wird bestätigt durch die Metaanalysen (7) zur adjuvanten Tamoxifentherapie. An einem Kollektiv von 30.000 Patientinnen stellte sich heraus, dass eine längere Tamoxifengabe ein höheres Endometriumkarzinomrisiko ergab. So zeigte sich in dieser Zusammenfassung verschiedener Studien, dass nach ein- oder zweijähriger Tamoxifengabe das Entstehungsrisiko für Endometriumkarzinome ca. verdoppelt wurde und dass sich nach fünfjähriger Therapie das Risiko vierfach erhöhte.

In der Präventionsstudie der NSABP (8) ergab sich für die Gesamtheit der mit Tamoxifen über fünf Jahre behandelten Frauen ein 2.5- fach erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko. In der Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch, dass hauptsächlich Frauen, die älter als 50 Jahre waren, ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko hatten (Relatives Risiko, RR= 4.01). Im Gegensatz dazu war das Endometriumkarzinomrisiko bei den unter 50-jährigen nur minimal im Vergleich zu der Placebogruppe erhöht (RR 1.21).

Eine Studie von Curtis et al. (53) zeigte, dass auch Brustkrebspatientinnen ohne Tamoxifenmedikation ein erhöhtes Risiko tragen, Endometriumkarzinome zu entwickeln. Curtis fand das relative Risiko für Patientinnen mit Mammakarzinom unter Tamoxifentherapie bei 2.0 und das Risiko für Brustkrebspatientinnen ohne endokrine Therapie bei 1.2.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter Tamoxifentherapie eine Inzidenzzunahme an Endometriumkarzinomen um den Faktor 2.5 zu verzeichnen ist. Hierbei sind die Dauer der Tamoxifentherapie und das Lebensalter der Patientinnen wichtige Determinaten eines Endometriumkarzinom- Risikos.

Als Folgemaßnahme empfiehlt das „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (54), bei allen Brustkrebspatientinnen unter Tamoxifentherapie (wie auch bei allen gesunden Frauen) jährliche gynäkologische

Untersuchungen inklusive zytologischer Abstriche der Zervix uteri durchzuführen. Im Falle von Blutungsanomalien wird zur histologischen Abklärung geraten.

### **1.3 Das Endometriumkarzinom**

#### **1.3.1 Häufigkeit und Epidemiologie**

Das Endometriumkarzinom stellt 40% der Tumoren des weiblichen Genitale dar (55) und manifestiert sich zu 80-85 % in der Postmenopause mit einem Altersgipfel zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Durch den Anstieg der Inzidenz von 12,3 auf 13,4/ 100 000 (56) innerhalb der vergangenen 30 Jahre ist es das fünfthäufigste Malignom der Frau (6- 7%) sowie die häufigste Neoplasie des weiblichen Genitale. Diese Entwicklung trifft insbesondere auf Industrieländer zu.

Bei Auftreten eines Endometriumkarzinoms handelt es sich zu mehr als 90 % um Adenokarzinome unterschiedlicher Differenzierungs- und Malignitätsgrade. In 53% der Endometriumkarzinome finden sich Östrogen- und Progesteronrezeptoren, in 5% ausschließlich Östrogen-, in 12% ausschließlich Progesteronrezeptoren. 30% der Endometriumkarzinome sind hormonrezeptornegativ.

#### **1.3.2 Dispositionsfaktoren**

Die kokarzinogene Wirkung der Östrogene auf das Endometrium ist gesichert (57). So ergaben klinische, endokrinologische und pathologische Untersuchungen, dass sich das Endometriumkarzinom besonders bei Patientinnen entwickelt, die unter einem lang andauernden, einseitigen Östrogeneinfluss bei gleichzeitigem Progesteronmangel stehen (58). Weiterhin zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Endometriumkarzinomen und internistischen Erkrankungen wie Diabetes Typ II, Hyperlipidämie, Hypertonus und Adipositas und ein Zusammenhang mit anamnestischen Faktoren wie Lebensalter, frühe Menarche, späte Menopause

und Oligoparität (55, 57). Nikotinabusus in der Postmenopause dagegen (59, 60, 61, 62) scheint die Inzidenz von Endometriumkarzinomen zu verringern.

### **1.3.3 Klinik**

Die Mehrzahl der Endometriumkarzinome stellt sich durch das Leitsymptom der postmenopausalen Blutung dar, die in 90 % der Fälle bereits in einem frühen Tumorstadium auftritt (55). Allerdings erweisen sich lediglich 3,7% bis 17,9% der postmenopausalen Blutungen bei eingehender Abklärung als Symptome eines Endometriumkarzinoms. Sechs Prozent der postmenopausalen Blutungen sind auf Endometriumpolypen, weitere 50% auf Atrophien der Uterusschleimhaut zurückzuführen (63).

### **1.3.4 Prognose**

Prognostisch bedeutsam sind vor allem die Invasionstiefe in das Myometrium, der Lymphknotenstatus, das Tumorstadium und das histologische Grading (57). Prognostisch ungünstig sind weiterhin eine Infiltration der Zervix uteri, eine positive Spülzytologie sowie Adnexmetastasen (57).

Das Überleben ist entscheidend von der frühzeitigen Diagnose und Therapie abhängig. So beträgt die 5- Jahres- Überlebensrate bei auf das Corpus uteri beschränktem Tumorstadium (FIGO Ia bis Ic) 81-90 %, dahingegen sinkt die 5- Jahres-Überlebensrate im Falle eines im Stadium IIa bis IIb diagnostizierten Endometriumkarzinoms auf 72 bis 80%, im Stadium IIa bis IIc auf 39 bis 63% und im Stadium IVa bis IVb auf 17 bis 20% (55).

Unter Berücksichtigung der guten Prognose der Frühstadien, ist eine effiziente Früherkennung des Endometriumkarzinoms, wie bei anderen Malignomen auch, von erheblicher Bedeutung. Zu diesem Zwecke wird, da eine Inzidenzzunahme von Malignomen des Endometriums unter Tamoxifentherapie besteht, eine sonographische Kontrolle des Endometriums erwogen.

Hierbei stellt sich jedoch die Frage, ob herkömmliche sonographische Screening- Normkriterien, die für das postmenopausale Endometrium zutreffen,

auch zur Beurteilung des unter Tamoxifeneinfluss stehenden Uterus adäquat sind.

#### **1.4 Sonographische Befunde in der Postmenopause**

Als allgemeine Normkriterien für sonographische Endometriumbefunde in der Postmenopause gelten eine maximale Höhe beider Endometriumlagen von 3 mm bis 8 mm in Longitudinalebene von Außengrenze zu Außengrenze abzüglich des Cavumspaltes, sowie eine homogene Echotextur und eine scharfe Begrenzung des Endometriums gegenüber dem Myometrium und eine nur geringe Flüssigkeitsansammlung im Cavumspalt.

Die Ovarien postmenopausaler Patientinnen sind in der Regel nur in 60% der Fälle darstellbar. Ovarialzysten gelten üblicherweise als kontroll- und abklärungsbedürftig (64, 65, 66, 67).

Diese Normkriterien bestätigt eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2001 von Nalaboff et al. (67). Die Autoren beschreiben das unauffällige postmenopausale Endometrium als dünn, homogen und echogen. Eine Endometriumhöhe von unter 5 mm ohne Hinweis auf fokale Veränderungen sei mit einer Atrophie zu vereinbaren und schließe gravierende Veränderungen weitestgehend aus.

#### **1.5 Zielsetzung**

Zielsetzung dieser Studie war zu beurteilen, ob etablierte sonographische Kriterien auch zur Evaluation des Endometriums unter Tamoxifeneinfluss herangezogen werden können.

Dazu wurden Brustkrebspatientinnen mit oder ohne Tamoxifentherapie prospektiv vaginalsonographisch und dopplersonographisch untersucht.

Diese Untersuchungen hatten zum Ziel aufzuzeigen, welche Befunde sich in B-Bild- und Dopplersonographie von Uterus und Adnexen darstellen und in welcher Weise diese Befunde mit klinischen Symptomen und histologischen Gutachten korrelieren.



## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Grundlagen der Transvaginalen Sonographie**

Seit mehr als 15 Jahren ist die transvaginale Sonographie das Mittel der Wahl zur Darstellung der weiblichen Beckenorgane. Hierzu werden endovaginale Sonden von 5- 9 MHz verwendet.

Mit Hilfe von Spektral- und Farbdoppleruntersuchungen des Endometriums und der uterinen Gefäße ist es möglich, mit Blutflussveränderungen einhergehende Pathologika zu diagnostizieren. Allerdings muss von einer geringen Spezifität für maligne Veränderungen ausgegangen werden. Zudem sind Blutflussveränderungen der Ovarien und des Uterus in der Prämenopause als zyklusbedingter Normbefund anzusehen (68).

#### **2.1.1 Das Prinzip der B- Bild- Sonographie**

Schallwellen werden an den Grenzflächen verschiedener Medien in unterschiedlichem Maße reflektiert. Die Erzeugung und der Nachweis von Ultraschall beruht auf dem piezoelektrischen Effekt. Ein durch Hochfrequenz zu gleichfrequenten Schwingungen angeregter Kristall erzeugt einerseits die Schallwellen und wirkt gleichzeitig als Empfänger für den durch das Medium reflektierten Schall. Je höher die Frequenz des Schalls, desto stärker gebündelt sind die emittierten Wellen. Zur vaginalen B- Bild- Sonographie wird ein 7.5-MHz- Schallkopf verwendet. Die zeitliche Differenz zwischen ausgesandtem und reflektiertem Signal entspricht der Tiefe des reflektierenden Mediums. Bei dem Verfahren der B- Bild- Sonographie korrespondiert die Helligkeit der Reflektion mit der Beschaffenheit des Mediums. Je stärker das Schallecho ist, desto heller ist das dargestellte Signal. Im Echtzeitverfahren wird die zu untersuchende Fläche 25- mal pro Sekunde von einem Schallwellenbündel erfasst, so entsteht ein zweidimensionales Bild (69).

### 2.1.2 Das Doppler- Verfahren

Die Dopplersonographietechnik ist ein nicht invasives Verfahren zur Ermittlung von Strömungsverhältnissen in Blutgefäßen. Der Dopplereffekt beruht auf dem Phänomen der Frequenzverschiebung durch die Relativbewegung zwischen Schallwellenerzeuger und Schallwellenempfänger.

Bewegt sich eine Schallwelle auf einen Schallwellenempfänger zu, so erhöht sich die Schallfrequenz. Treffen Schallwellen, die von einer stationären Quelle emittiert werden auf bewegte Partikel, die Schallwellen reflektieren, resultiert eine der Geschwindigkeit der reflektierenden Teilchen proportionale Frequenzverschiebung, der sogenannte „Doppler- shift“. Die Frequenzverschiebung ist abhängig von der Sendefrequenz der Schallwelle, der Geschwindigkeit der mobilen Partikel, vom Winkel zwischen Schallstrahl und Bewegungsrichtung und von der Geschwindigkeit der Schallwellen, die in menschlichen Geweben circa 1540 m/ s beträgt. Die wesentliche Eigenschaft der „Pulsed- wave“- Dopplertechnik ist, dass die Sonographiesonde alternierend als Schallwellensender und Empfänger dient. So ist es möglich, direkt nach der Schallwellenemission die Reflektionen des Schalls zu erfassen. Hierbei werden, da die „Pulsed- wave“- Technik tiefenselektiv arbeitet, Schallechos aus Tiefen nicht zu untersuchender Gewebe ignoriert.

Die Verschiebung zwischen emittierter und empfangener Frequenz wird registriert und so die Flussgeschwindigkeiten in Blutgefäßen errechnet.

Um zu untersuchende Blutgefäße aufzufinden, bedient man sich des Farbdopplermodus. Hierbei werden Änderungen der Farbdopplersignale durch die Änderung der Blutströmungsrichtung in Beziehung zur Ultraschallsonde hervorgerufen. In Richtung der Sonographiesonde fließende Strömungen werden als rote, von der Sonde wegfließende Strömungen als blaue Farbsignale abgebildet. Nach der Lokalisation des Gefäßes wird dessen Abbildung auf dem Monitor mit einem Schallfenster versehen in dessen Bereich sodann mittels „Pulsed- Wave“- Technik die Blutflussgeschwindigkeit abgeleitet wird. Mittels Duplex- Technik ist es möglich, Dopplersignale bei gleichzeitig vorhandenem Sonographiebild abzuleiten (70).

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Auswahl der Patientinnen**

Von 1995 bis 1998 wurden an der Universitäts- Frauenklinik Würzburg 142 postmenopausale Patientinnen mit einer Mammakarzinomerkrankung durch transvaginalen B-Bild- Ultraschall untersucht zur Erfassung der Uterusbiometrie, der Endometriumschichtdicke und zur Kontrolle des Adnexbereiches. Zusätzlich erfolgte die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in den Arteriae uterinae und die Ermittlung der Durchblutung des Endometriums durch transvaginale Dopplersonographie.

Zweiundneunzig dieser 142 Brustkrebspatientinnen wurden mit Tamoxifen behandelt. Fünfzig Patientinnen erhielten keine endokrine Therapie und stellten die Kontrollgruppe dar.

Bei beiden Patientengruppen fanden sonographische Folgeuntersuchungen sowie klinische Nachbeobachtungen zur Erfassung von sonographischen Veränderungen und klinischen Beschwerden wie z.B. postmenopausale Blutungen statt.

Die Aufklärung der Patientinnen und deren Einverständnis waren Vorbedingung für die Untersuchungen.

### **2.2.2 Erhebung klinischer und anamnestischer Daten**

Anhand eines standardisierten Fragebogens, der 23 klinische und anamnestische Parameter umfasst, wurden folgende Daten erhoben:

Alter, Körpergröße und Gewicht sowie bestehende internistische Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes wurden erfragt. Es wurde festgestellt, ob eine Chemotherapie durchgeführt worden war und wann der letzte Zyklus erfolgt war. Weiterhin wurden Parität, Menarchen- und Menopausenalter erhoben. Bei Patientinnen die unter Tamoxifenmedikation standen, wurden die bisherige Therapiedauer und Dosis dokumentiert und bei Patientinnen, die die Tamoxifenmedikation beendet hatten, wurde der Zeitpunkt der Beendigung der Therapie erhoben. Die stattgehabte Einnahme anderer Hormone, sowie die Art,

Dauer und der Zeitpunkt des letztmaligen Anwendens dieser Hormone wurde festgestellt.

Es wurde anamnestisch ein Auftreten von postmenopausalen Blutungen, deren Zeitpunkt und Ergebnisse möglicher vorausgegangener histologischer Untersuchungen ermittelt.

## Fragebogen

### Tamoxifen und Endometrium

Name, Vorname:

V01 \_\_\_\_\_ Nr.

V02 \_\_\_\_\_ Gruppe: Tamoxifen= 1, Kontrollgruppe= 0

V03 \_\_\_\_\_ Alter

V04 \_\_\_\_\_ Gewicht (kg)

V05 \_\_\_\_\_ Größe (cm)

V06 \_\_\_\_\_ Nikotinabusus nein= 0, ja = 1

V07 \_\_\_\_\_ Diabetes nein = 0, ja= 1

V08 \_\_\_\_\_ Hypertonie nein= 0, ja= 1

V09 \_\_\_\_\_ Zytostase nein= 0, ja: zuletzt vor x Monaten= 1

V10 \_\_\_\_\_ Parität

V11 \_\_\_\_\_ Menarchenalter

V12 \_\_\_\_\_ Menopausenalter (Monate)

V13 \_\_\_\_\_ therapieinduzierte Menopause: nein= 0, ja: Zytostase=1, GnRH= 2

V14 \_\_\_\_\_ Tamoxifen seit x Monaten

V15 \_\_\_\_\_ Tamoxifen abgesetzt vor x Monaten

V16 \_\_\_\_\_ Tamoxifen- Dosierung (mg/ d)

V17 \_\_\_\_\_ Einnahme anderer Hormone: nein= 0, MPA= 1, Testosteron= 2, GnRH= 3, sonst.= 4

V18 \_\_\_\_\_ Mammakarzinom vor x Monaten

V19 \_\_\_\_\_ HRT vor Mammakarzinom: nein= 0, ja. Östrogen= 1, Östrogen/Gestagen= 2

V20 \_\_\_\_\_ HRT Dauer Monate)

V21 \_\_\_\_\_ HRT zuletzt vor x Monaten

V22 \_\_\_\_\_ PMB vor x Monaten: nein= 0

V23 \_\_\_\_\_ erfolgte Histologie aufgrund PMB: nein= 0, 1 = unauffällig, 2= Polyp, 3= Hyperplasie

V24 \_\_\_\_\_ aktuelle Histologie geplant: nein = 0, ja = 1

V25 \_\_\_\_\_ Uterus längs (mm)

V26 \_\_\_\_\_ Uterus a.p. (mm)

V27 \_\_\_\_\_ Uterus quer (mm)

V28 \_\_\_\_\_ Endometrium- Schichtdicke, beide Lagen (mm)

V29 \_\_\_\_\_ Endometriumstruktur: homogen= 1, inhomogen= 2, zystisch= 3

V30 \_\_\_\_\_ Endometrium Begrenzung: scharf= 1, unscharf = 2

V31 \_\_\_\_\_ Cavumspalt (mm)

V32 \_\_\_\_\_ Herdbefund im Endometrium: nein= 0, Ja: Zyste= 1, sonstiges= 2

V33 \_\_\_\_\_ Herdbefund Uterus: nein= 0, Myom= 1, sonst= 2

V34 \_\_\_\_\_ Doppler Endometrium max. (systolisch)

V35 \_\_\_\_\_ Doppler Endometrium min. ( diastolisch)

V36 \_\_\_\_\_ Doppler Endometrium TAMX

V37 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina rechts: max. (systolisch)

V38 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina rechts: min. (diastolisch)

V39 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina TAMX

V40 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina rechts Notch: nein= 0, ja= 1

V41 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina links max. (systolisch)

V42 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina links min. (diastolisch)

V43 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina links TAMX

V44 \_\_\_\_\_ Doppler A. uterina links Notch : nein= 0, ja= 1

V45 \_\_\_\_\_ Adnexbefund: nein= 0, Zyste= 1, zystisch- solider Tu= 2, solider Tu= 3, sonst= 4

V46 \_\_\_\_\_ Seite Adnexbefund. re= 1, li= 2, bds.= 3

### 2.3 Untersuchungsmethode

Die transvaginale B-Bild-Sonographie sowie die Farbdopplersonographie wurden mit dem Ultraschall- und Farbdoppler- Gerät Acuson 128 XP der Firma Acuson durchgeführt, hierbei wurde ein Sektor-Vaginalschallkopf mit einem Winkel von 150° verwendet.

Die Frequenz des Vaginalschallkopfes für die Biometrie des Uterus, des Endometriums, und des Adnexegebietes betrug 7,0 MHz. Die dopplersonographischen Untersuchungen der A. uterina sowie des Endometriums erfolgten mit einer Frequenz von 5,0 MHz.

Die Patientinnen wurden in Steinschnittlage auf einer mit einem Untersuchungskeil versehenen Liege gelagert. Nach dem Einführen der Sonde in die Vagina wurde der Uterus in Längs- und Querschnitt sowie im anterior/posterioren Durchmesser mittels B- Bild- Sonographie dargestellt sowie beide Lagen des Endometriums im Längsschnitt vermessen.

Hierbei waren Struktur des Endometriums, dessen Begrenzung und potentielle Herdbefunde im Endometrium sowie Spaltbildung im Cavum uteri und sonstige Raumforderungen im Uterus zu dokumentieren. Soweit die Adnexen darstellbar waren, wurden sie auf pathologische Befunde hin untersucht.

Des Weiteren erfolgte die Dopplersonographie des Endometriums und beider Arteriae uterinae. Letztere sind in der B- Bild- Sonographie ausgehend vom Uterus-Querschnittsbild als echoleere Strukturen seitlich der Zervix uteri zu finden und stellen sich im Farbdopplermodus als rote bzw. blaue Signale dar. Nach dem Einstellen des Dopplerfensters auf die Signale der Arteria uterina wurde die Flusskurve der Arteria uterina abgeleitet.

Die Flusskurve der Arteria uterina stellt sich durch einen charakteristischen hohen Aufstrich in der systolischen Phase, einen geringeren Fluss in der diastolischen Phase und, in der Mehrzahl der Fälle, durch eine typische diastolische Zäsur, Notch, dar.

Das optimale Signal wurde auf dem Bildschirm festgehalten, das systolische Maximum sowie das diastolische Maximum der Flusskurve wurden mit dem Cursor ermittelt und dokumentiert. Der Mittelwert der maximalen

Flussgeschwindigkeit wurde durch Abzeichnung des Verlaufs der Flusskurve mit dem Cursor bestimmt.

Mit der beschriebenen Vorgehensweise untersuchte man beide Arteriae uterinae. Ebenso verfuhr man bei darstellbaren arteriellen Farbdopplersignalen im Bereich des Endometriums.

## **2.4 Statistische Erfassung und Interpretation der Ergebnisse**

Die anamnestischen Angaben der Patientinnen sowie die Ergebnisse der B-Bild- und Dopplersonographie wurden statistisch ausgewertet.

Zur Beschreibung der prospektiv erhobenen Ergebnisse wurden folgende Tests verwendet:

- Für zwei klassifizierte Parameter der Chi- Quadrat- Test. Falls die Berechnung des maximum- likelihood- p- Wertes wegen zu geringer Erwartungswerte nicht zulässig war, wurde ein exakter Test, für 4- Felder- Tafeln nach Fisher und Yates und für größere Tafeln der Test nach Mehta und Patel berechnet.
- Für den Vergleich von kontinuierlichen Werten zwischen zwei Gruppen wurde der U- Test nach Mann und Whitney berechnet. Dieser nicht parametrische Test kam zur Anwendung, weil man keine Gaußsche Normalverteilung der Parameter annehmen konnte.
- Für den Test von zwei kontinuierlichen Messungen auf Gleichheit beim gleichen Patienten wurde der Wilcoxon- Test verwendet, da keine Gaußsche Normalverteilung der Parameter angenommen werden konnte.
- Für den Test auf Abhängigkeit zwischen zwei unterschiedlichen Parametern wurde die Rangkorrelation nach Kendall berechnet. Diese setzt keine Gaußsche Normalverteilung voraus und ist auch bei Rangbindungen zulässig.
- Zum Vergleich der Regressionsgeraden zwischen zwei Gruppen von Patienten wurde der Test auf Gleichheit der Regressionsgeraden nach

Draper und Smith berechnet (71). Dieser Test setzt eine Gaußverteilung voraus; demnach ist das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren.

- Schließlich kam für Ereignisse, die innerhalb der Beobachtungszeit noch nicht bei allen Patienten eingetreten waren, die Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier mit dem log-rank-Test zur Anwendung.
- Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse werden p-Werte berechnet. p-Werte unter 0.05 werden als signifikant bezeichnet und als wesentlich interpretiert.

Anamnestiche Parameter der beiden Gruppen sowie biometrische und dopplersonographische Ergebnisse wurden mit dem U-Test nach Mann und Whitney verglichen.

Auch die Auswirkung von Therapiedauer auf die Sonomorphologie des Endometriums wurde mittels U-Test nach Mann und Whitney erfasst.

Die Auswertung von Risikofaktoren innerhalb der verschiedenen Gruppen sowie der Vergleich sonomorphologischer Kriterien des Endometriums und die Errechnung der vermehrten Inzidenz an postmenopausalen Blutungen unter Tamoxifen-Therapie erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates. Die Auswirkungen verschiedener Tamoxifendosierungen auf das sonomorphologische Erscheinungsbild des Endometriums wurden ebenfalls mit dem Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates verglichen.

Die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen mit Myomen in drei Zeitabschnitten der Tamoxifentherapiedauer wurden mit dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel errechnet.

Zur Errechnung der Blutungsfreiheitsrate unter Tamoxifen wurde das Verfahren der Überlebensstafel nach Kaplan-Meier angewendet.

Der Vergleich der sonographischen Uterusmaße bei der ersten und der zweiten Sonographie erfolgte mit dem Wilcoxon-Test bzw. für den Vergleich des



Cavumspaltes mit dem Vorzeichentest. Tau und p (tau) resultieren aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Die Abhängigkeit von Endometriumschichtdicke von den Uterusmaßen sowie die Korrelation der sonographischen Endometriumschichtdicke und der Uterusgröße mit den dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten von Endometrium und Arteria uterina wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall errechnet.

Der Unterschied der Steigungen der Regressionsgeraden wurde nach Draper und Smith zur Beschreibung der Abhängigkeit der Endometriumschichtdicke von der Uteruslänge ermittelt.

### 3 Ergebnisse

Diese Studie umfasst 142 Patientinnen mit einer Mammakarzinom-Erkrankung. Zweiundneunzig dieser Patientinnen (64.8%) wurden mit Tamoxifen behandelt und mit einer Kontrollgruppe von 50 Patientinnen verglichen, die das Medikament nicht erhielten.

#### 3.1 Demographie

Das mittlere Alter der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen betrug 61.7 Jahre (39-76 Jahre), das Alter der Patientinnen der Kontrollgruppe im Mittel 59.2 Jahre (49-73 Jahre). Bezüglich Gewicht, Körpergröße und Body Mass Index zeigt sich keinerlei Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

	Tamoxifen (n= 92)		Kontrollen (n= 50)		p
	MW	ST	MW	ST	
Alter	61.73	9.35	59.26	6.66	0.043
Gewicht	72.58	13.79	71.65	14.34	0.65
Größe	162.00	6.60	161.62	6.03	0.90
BMI	27.72	4.82	27.52	5.53	0.63

**Tabelle 1.** Mittelwert und Standardabweichung des Alters und der Körpermaße der Patientinnen im Vergleich der Patientinnen unter Tamoxifentherapie mit den Patientinnen der Kontrollgruppe. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, BMI = Body Mass Index. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

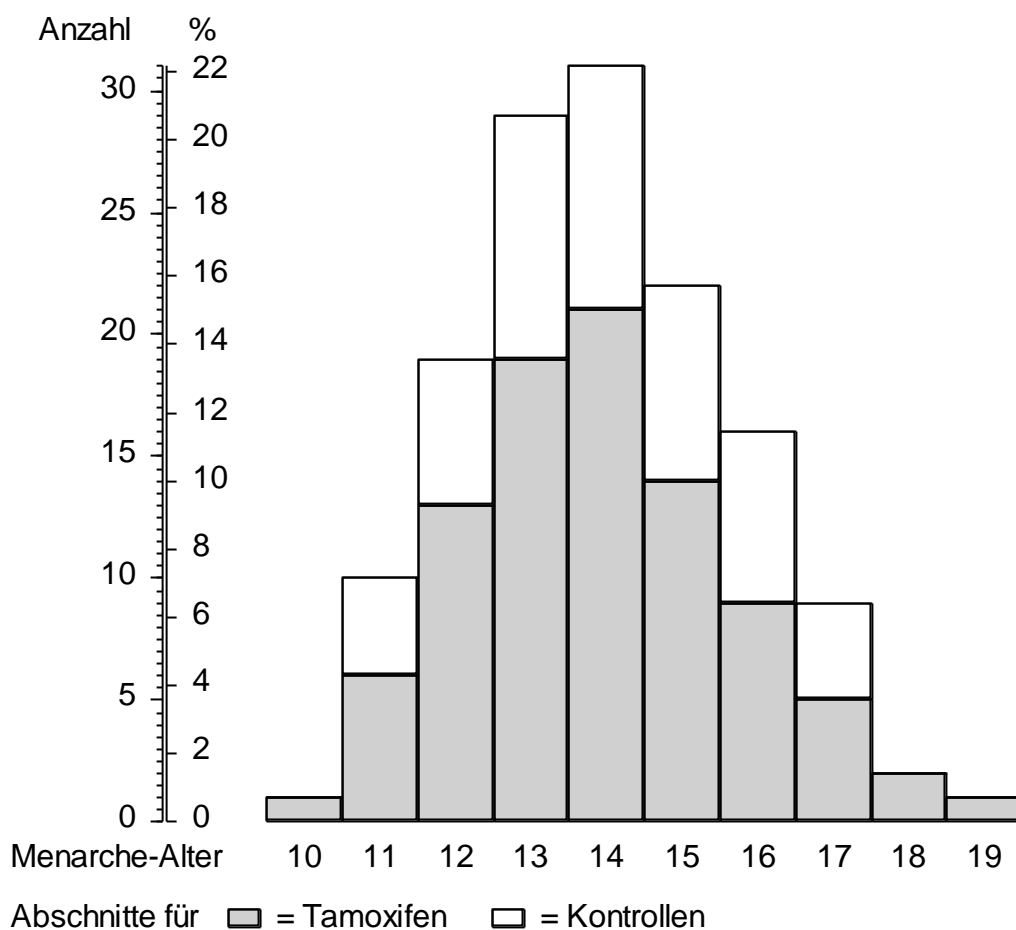
Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Gruppen bezüglich des Anteils an Patientinnen mit Diabetes oder Hypertonie oder der Anzahl von Raucherinnen.

	Gesamt (n= 142)		Tamoxifen (n= 92)		Kontrollen (n= 50)		p
	n	%	n	%	n	%	
Nikotin	5	3.57%	4	4.40%	1	2.04%	0.66
Diabetes	14	10.00%	12	13.19%	2	4.08%	0.14
Hypertonie	23	16.43%	16	17.58%	7	14.29%	0.61

**Tabelle 2.** Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen mit Risikofaktoren, insgesamt und im Vergleich der Patientinnen mit und ohne Tamoxifenbehandlung. p aus dem exakten Chi-Quadrat- Test nach Fisher und Yates.

### 3. 2 Gynäkologische Anamnese

Die Patientinnen gaben ihr Alter bei Menarche im Bereich zwischen 10 und 19 Jahren an (Abb. 3).



**Abbildung 3.** Alter der Patientinnen bei Menarche. Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen die ein Alter zwischen 10 und 19 Jahren angaben als Säule für jedes Lebensjahr. Jede Säule ist aufgeteilt nach Patientinnen unter Tamoxifen und Kontrollpatientinnen.

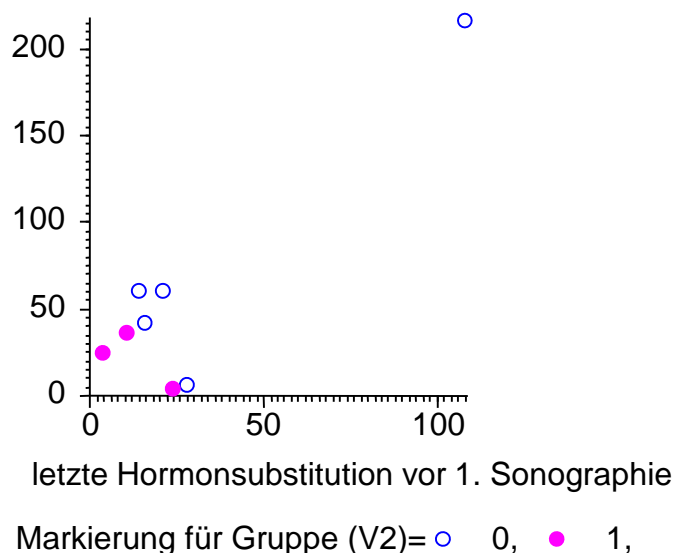
Die Menopause der Patientinnen war im Altersbereich zwischen 32 und 64 Jahren eingetreten. Bei 25 Patientinnen war die Menopause therapieinduziert, hiervon bei 18 Patientinnen (12.9%) durch Zytostase, bei 4 Patientinnen (2.9%) durch Hormonbehandlung und in 3 Fällen (2.1%) nach Abrasio.

Die gynäkologischen Parameter wie Parität, Alter bei Menarche und Menopause, Zeit seit Eintreten der Menopause (Menopausenalter) und der Anteil der Patientinnen mit therapieinduzierter Menopause zeigen keinerlei Unterschiede zwischen den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen und den Kontrollen.

### 3.3 Postmenopausale Hormonersatztherapie

Insgesamt 8 Patientinnen (3 Patientinnen unter Tamoxifentherapie, 5 Patientinnen der Kontrollgruppe) erhielten eine Hormonsubstitution mit einem Östrogen-Gestagen- Kombinationspräparat. Die Dauer der Substitutionstherapie betrug bei 7 Patientinnen 3 Monate bis 5 Jahre. Der Zeitpunkt der letzten Einnahme lag 4 bis 28 Monate vor der ersten Sonographie. Eine Patientin hatte 18 Jahre lang Hormone substituiert und diese 9 Jahre vor der Sonographie abgesetzt (Abb.4).

Dauer der Hormonsubstitution in Monaten



**Abbildung 4.** Letzte Substitution vor der ersten Sonografie in Monaten längs der x-Achse und Dauer der Hormonsubstitution in Monaten längs der y-Achse. Die 8 Punkte entsprechen 8 Patientinnen. ● = Tamoxifen-Gruppe, ○ = Kontrollen.

### 3.4 Erstdiagnose und Therapie des Mammakarzinoms

Bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patientinnen war die Erstdiagnose des Mammakarzinoms im Median 41 Monate vor der ersten Sonographie (12.2 - 170.6 Monate) erhoben worden.

Von allen Patientinnen wurden 41, d.h. knapp 30%, mit Zytostatika behandelt (Tab.3). Die letzte chemotherapeutische Behandlung erfolgte im Median 21 Monate vor der ersten Sonographie (1- 168 Monate).

Zeit vor der Sonographie	Tamoxifen			Kontrollen			p(U)
	n	MW	ST	n	MW	ST	
Letzte Zytostase [Monate]	31	40.6	53.7	10	61.6	60.0	0.080

**Table 3.** Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der letzten Chemotherapie in Monaten vor der ersten Sonographie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

### 3.5 Tamoxifendosis und Anzahl der sonographischen Untersuchungen

Von den 92 Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden, wurden 43 einmal und 49 zweimal sonographiert. In der Kontrollgruppe wurden 50 Patientinnen einmal und 10 Patientinnen zweimal sonographiert.

Die Tamoxifendosierung der Patientinnen mit einer und mit zwei Untersuchungen unterschied sich nicht signifikant. Innerhalb der Patientengruppe, die mit einer Tagesdosis von 20 mg Tamoxifen behandelt wurde, wurden 47 von 86 Patientinnen (54.6%) zweimal untersucht. In der Gruppe mit 30 mg Tamoxifen täglich erhielten 2 von 6 Patientinnen (33.3%) eine zweite Sonographie.

### 3.6 Uterine Blutungen

Bei 11 der 92 mit Tamoxifen behandelten Patientinnen (12%), traten postmenopausale Blutungen unter laufender Medikation auf. Zwei Patientinnen der Tamoxifengruppe gaben anamnestisch postmenopausale Blutungen (PMB) vor Beginn der Tamoxifenmedikation an. Auch bei einer Patientin der Kontrollgruppe traten postmenopausale Blutungen auf.

Vergleicht man die Gesamtanzahl der Patientinnen der Tamoxifengruppe, welche postmenopausale Blutungen hatten (13/ 92), mit der Anzahl der in der Kontrollgruppe aufgetretenen postmenopausalen Blutungen (1/ 50), so ist eine signifikante Erhöhung postmenopausaler Blutungen unter Tamoxifentherapie zu verzeichnen ( $p=0.0197$  im exakten Chi- Quadrat- Test nach Fisher und Yates).

Wenn man allerdings nur diejenigen Patientinnen, welche unter laufender Tamoxifentherapie eine PMB hatten (11/ 92), mit der Anzahl der in der Kontrollgruppe aufgetretenen postmenopausalen Blutungen (1/ 50) vergleicht, so ist die Zahl der unter Tamoxifentherapie aufgetretenen postmenopausalen Blutungen zwar erhöht, jedoch ist diese Erhöhung der Blutungsinzidenz unter Tamoxifen in unserer Untersuchung gerade nicht signifikant ( $p = 0.0564$ ), was auf die geringen Fallzahlen von 11 Patientinnen in unserer Untersuchung zurückzuführen ist.

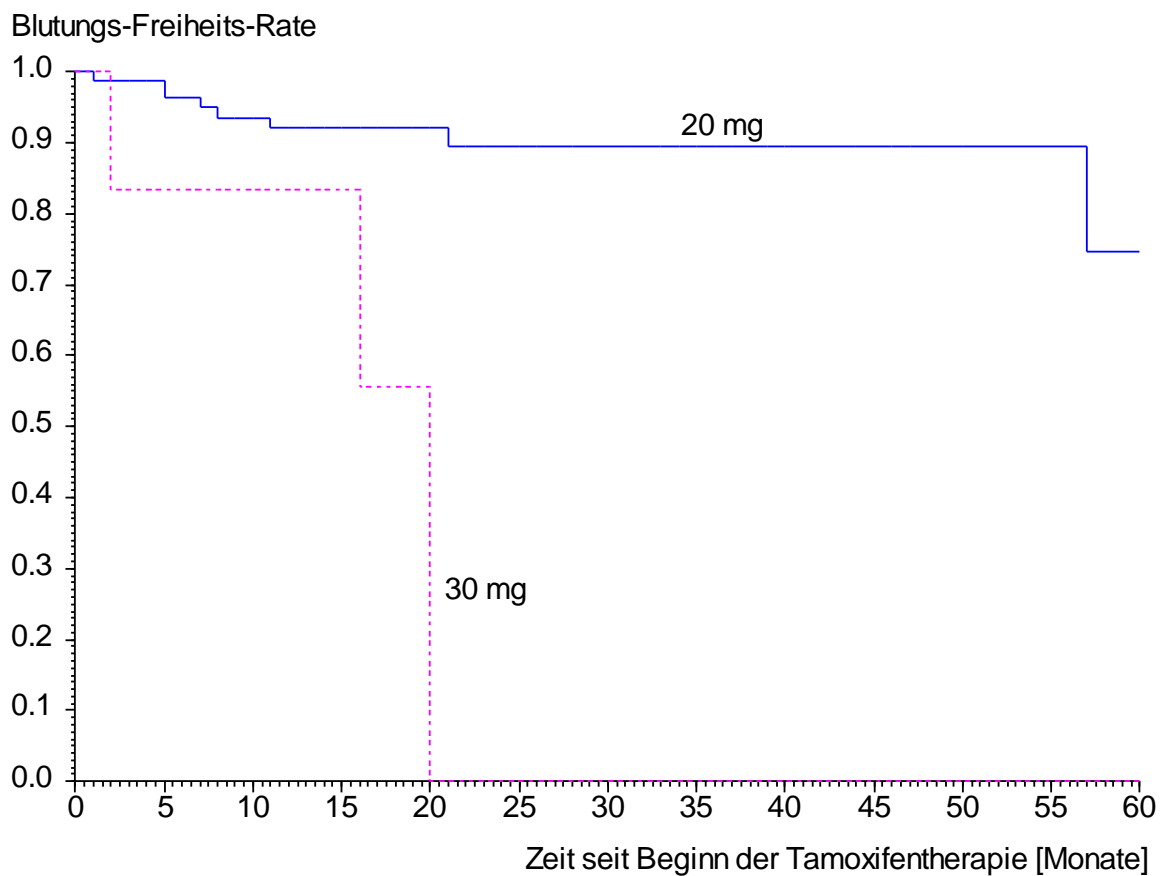
Bei den Patientinnen mit einer PMB unter Tamoxifen trat die Blutung im Mittel 13.9 Monate nach Beginn der Tamoxifenmedikation auf (1- 57 Monate).

### 3.6.1 Tamoxifendosierung und uterine Blutungen

Patientinnen mit einer täglichen Tamoxifendosis von 30 mg hatten signifikant früher postmenopausale Blutungen als Patientinnen mit einer Tamoxifendosis von 20 mg. (Tab. 4 und Abb. 5).

Zeit [Monate]	N	Tamoxifendosis		30 mg		p
		20 mg	Rate	n	Rate	
1	92	86	0.988	6	1.000	
3	87	82	0.988	5	0.833	
6	78	73	0.963	5	0.833	0.00040
12	61	58	0.920	3	0.833	
18	48	46	0.920	2	0.556	

**Table 4.** Rate der Patientinnen, die noch frei von postmenopausalen Blutungen (PMB) sind, im Vergleich der Tamoxifendosierungen von 20 bzw. 30 mg täglich. Zeit = Zeit nach Beginn der Tamoxifentherapie in Monaten. n = Anzahl der Patientinnen, die noch ohne PMB und noch in Beobachtung sind. Rate = PMB- Freiheits- Rate nach dem Verfahren der Überlebenstafel nach Kaplan-Meier. p aus dem log-rank-Test.



**Abbildung 5.** Blutungsfreiheitsrate für die Zeit ab Therapiebeginn für die 92 Patientinnen unter Tamoxifentherapie. Die durchgezogene Linie stellt die Blutungsfreiheitsrate der Patientinnen mit einer Dosis von 20 mg dar, die gestrichelte Linie zeigt die Blutungsfreiheitsrate für Patientinnen mit einer Dosis von 30 mg Tamoxifen.

Bei der Beurteilung der Blutungsrate ist zu beachten, dass auch vor Tamoxifeneinnahme, bzw. bei der Kontrollgruppe 2% (1/ 50) postmenopausale Blutungen aufgetreten sind.

### 3.7 Sonographische Messungen

Im Vergleich zu den Kontrollpatientinnen stellt sich der Uterus der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen im Sonogramm signifikant größer dar, das Endometrium erscheint signifikant höher aufgebaut.

Die Messung des Cavumspaltes ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab.5).

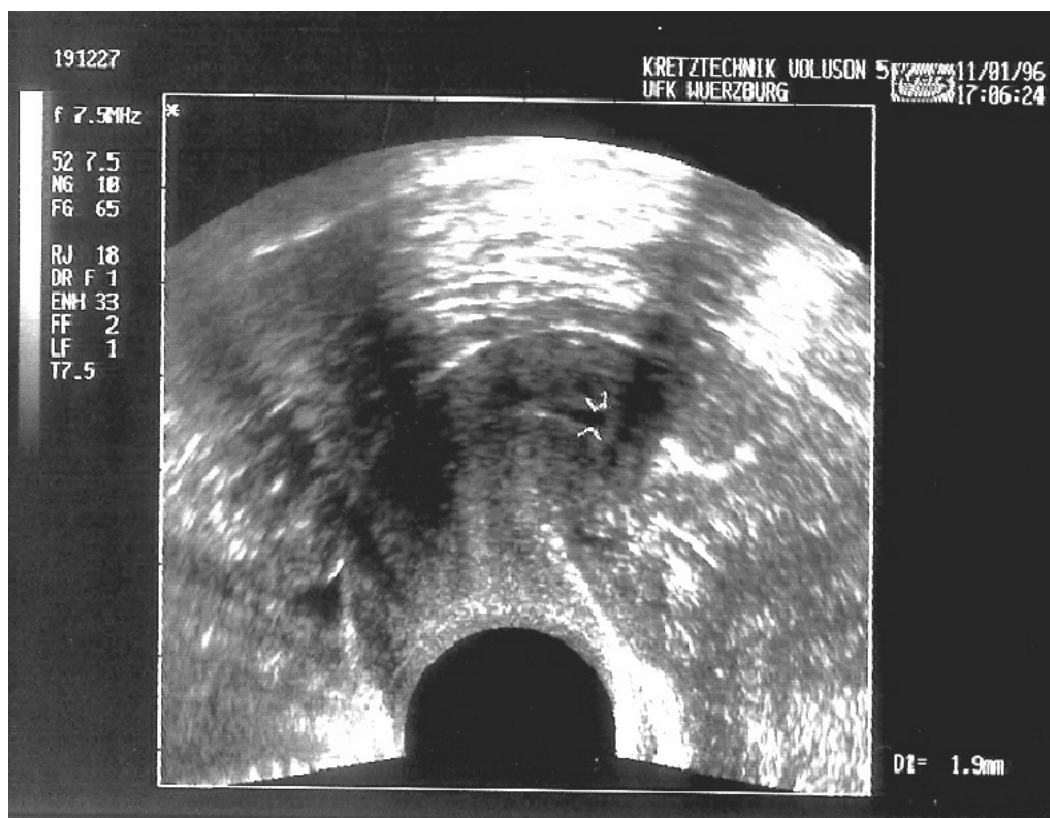
	Therapiegruppe				p
	Tamoxifen		Kontrollen		
	(n = 92)		(n = 50)		
	MW	ST	MW	ST	
Uterus längs [mm]	69.457	15.690	59.180	12.037	0.00003
Uterus anterior/posterior [mm]	35.054	9.405	30.320	7.729	0.0014
Uterus quer [mm]	43.707	10.364	38.653	6.559	0.0018
Endometrium [mm]	11.467	6.754	4.778	2.930	<0.000005
Cavumspalt [mm]	1.049	3.078	0.658	2.200	0.66

**Table 5.** Uterusmaße im Vergleich der Patientinnen mit und ohne Tamoxifentherapie. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U- Test nach Mann und Whitney.



**Abbildung 6.** Uteruslängsschnitt. Hochaufgebautes Endometrium unter Tamoxifentherapie.





**Abbildung.7.** Uteruslängsschnitt. Postmenopausaler Uterus ohne endokrine Therapie

Bezüglich der sonomorphologischen Kriterien zeigt auch die Struktur des Endometriums Unterschiede zwischen der Tamoxifengruppe und den Kontrollen. Im Endometrium der medikamentös behandelten Gruppe finden sich signifikant häufiger Inhomogenitäten oder zystische Veränderungen (Tab.6).

Struktur Endometrium	Therapiegruppe		Kontrollen		p
	Tamoxifen				
	n	%	n	%	
homogen	30	32.6 %	41	82.0 %	
inhomogen	15	16.3 %	5	10.0 %	< 0.00000005
zystisch	47	51.1 %	4	8.0 %	

**Tabelle 6.** Sonomorphologische Kriterien im Vergleich der Tamoxifengruppe mit den Kontrollen. p aus dem Chi- Quadrat- Test.

**Intervall zwischen erster und zweiter Sonographie**

Zwischen erster und zweiter Sonographie lagen im Mittel  $10.12 \pm 6.09$  Monate (1 bis 24 Monate). Der Unterschied zwischen Tamoxifen- Patientinnen ( $9.31 \pm 5.26$  Monate) und Kontrollen ( $14.10 \pm 8.37$  Monate) war nicht signifikant ( $p= 0.098$  im U-Test nach Mann und Whitney).

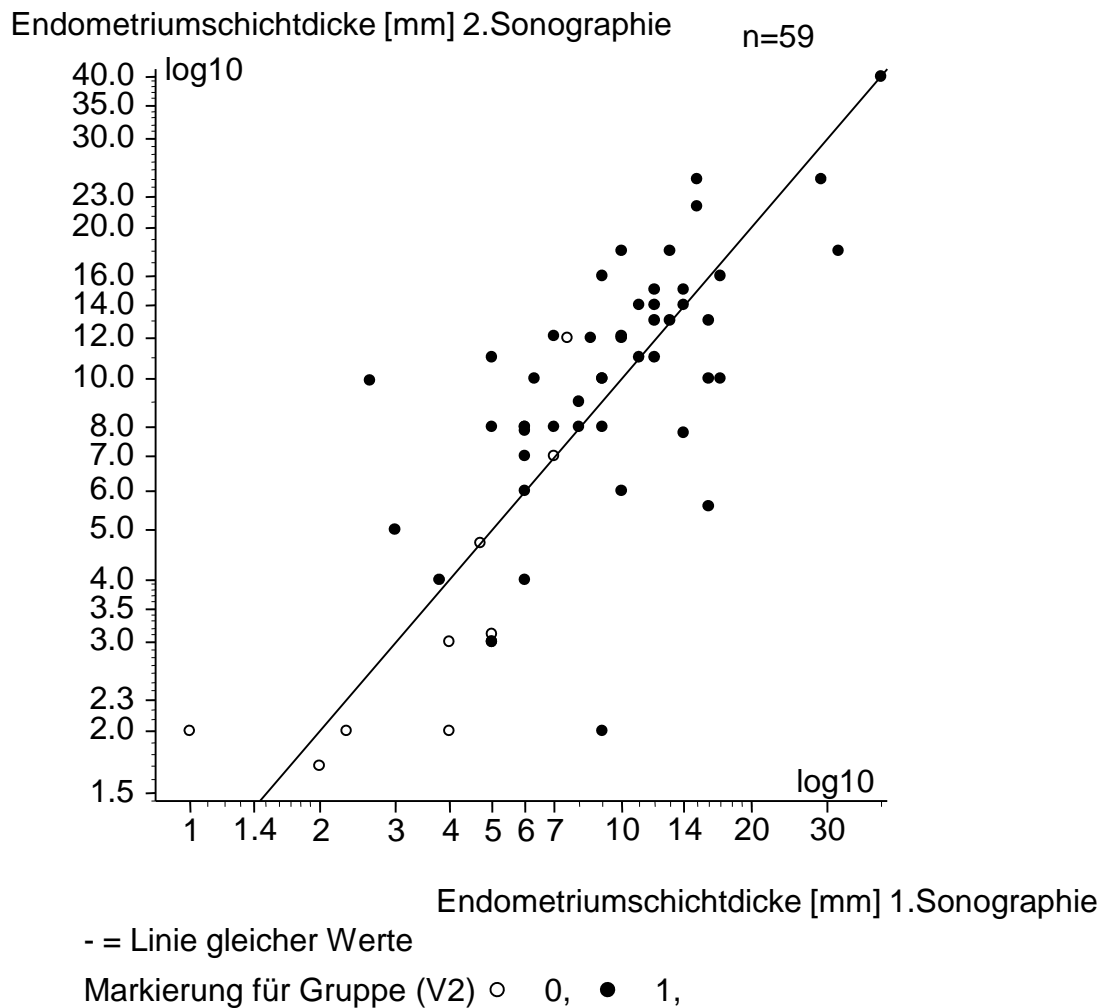
**Veränderungen von erster zu zweiter Sonographie****Uterus- und Endometriummaße**

Die Änderung der Uterus- und Endometriummaße von der ersten bis zur zweiten Sonographie war weder bei der Medikamentengruppe noch bei der Kontrollgruppe signifikant ( $p= 0.40, 0.72, 0.21, 0.64$  und  $0.83$  in der Rangvarianzanalyse nach Puri und Sen.) (s. Tab.7, exemplarisch für das Endometrium, Abb. 8).

	Sonographie								tau	p (tau)
	n	1.		2.		ab	zu	p		
		MW	ST	MW	ST					
<b>Tamoxifen</b>										
Uterus längs	48	11.254	7.114	11.681	6.713	15	27	0.20	0.5240	<0.00005
Uterus a/ p	46	68.804	15.998	67.109	14.626	26	20	0.40	0.4874	<0.00005
Uterus quer	46	35.000	10.196	36.957	10.088	16	22	0.084	0.5690	<0.00005
Endometrium	46	44.609	11.202	44.207	11.015	20	24	0.69	0.6051	<0.00005
Cavumspalt	48	0.604	2.640	0.167	0.834	3	2	1.0	-0.0530	0.60
<b>Kontrollen</b>										
Uterus längs	10	4.350	2.145	4.550	3.425	5	3	0.88	0.8142	0.0010
Uterus a/p	9	68.000	12.000	68.000	16.785	4	5	0.95	0.5556	0.037
Uterus quer	9	37.222	8.378	34.889	9.623	3	5	0.86	0.5143	0.054
Endometrium	8	42.375	6.255	45.375	13.543	3	3	0.83	0.7407	0.010
Cavumspalt	10	1.500	4.403	1.800	5.692	1	1	1.0	0.7276	0.0034
<b>Gesamt</b>										
Uterus längs	55	68.673	15.320	67.255	14.836	30	25	0.42	0.4942	<0.00005
Uterus a/p	55	35.364	9.885	36.618	9.956	19	27	0.19	0.5455	<0.00005
Uterus quer	54	44.278	10.600	44.380	11.288	23	27	0.90	0.6005	<0.00005
Endometrium	58	10.064	7.027	10.452	6.812	20	30	0.20	0.6069	<0.00005
Cavumspalt	58	0.759	2.987	0.448	2.465	4	3	1.0	0.2187	0.015

**Tabelle 7.** Vergleich der sonographischen Uterusmaße bei der ersten und der zweiten Sonographie. *ab* = Zahl der Patientinnen, bei denen das Maß abgenommen hat, *zu* = Zahl der Patientinnen, bei denen das Maß zugenommen hat. Die restlichen Anzahlen *n* – *ab* – *zu* waren konstant. *p* aus dem Wilcoxon-Test bzw. für Cavumspalt aus dem Vorzeichentest. *tau* und *p* (*tau*) aus der Kendallschen Rangkorrelation. Je höher die Korrelation, desto genauer lässt sich von der ersten Messung auf die zweite schließen.

Auch die Zu- oder Abnahme der Endometriumschichtdicke zwischen der ersten und der zweiten Sonographie unterschieden sich nicht signifikant bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen und den Patientinnen der Kontrollgruppe ( $p > 0.22$  im U-Test nach Mann und Whitney) (Abb. 8).



**Abbildung 8.** Endometriumschichtdicke [mm] bei der ersten und der zweiten Sonographie. Jeder Punkt symbolisiert eine Patientin. Punkte auf der diagonalen Linie sind bei der ersten und zweiten Sonographie exakt gleich. Beide Achsen sind wegen starker Ausreißerwerte logarithmisch eingeteilt. ○ = Kontrollen, ● = Tamoxifen-Gruppe.

### Sonomorphologie

Ebenso wie Endometriumschichtdicke und Uterusbiometrie wurden bei der ersten und zweiten Sonographie morphologische Kriterien wie Struktur, Homogenität und Abgrenzbarkeit des Endometriums ähnlich beurteilt (Tab.8).

1. Sonographie	2. Sonographie		n	erw.	p
<b>Struktur</b>					
homogen	homogen	Tamoxifen	9	9.2	0.56
homogen	homogen	Kontrollen	8	1.7	0.0003
homogen	inhomogen	Tamoxifen	1	2.8	0.22
homogen	inhomogen	Kontrollen	1	0.5	0.41
homogen	zystisch	Tamoxifen	5	8.2	0.16
inhomogen	homogen	Tamoxifen	4	3.8	0.66
inhomogen	inhomogen	Tamoxifen	2	1.2	0.33
inhomogen	zystisch	Tamoxifen	4	3.4	0.44
zystisch	homogen	Tamoxifen	5	8.8	0.11
zystisch	inhomogen	Tamoxifen	4	2.7	0.29
zystisch	zystisch	Tamoxifen	14	7.8	0.020
<b>Begrenzung</b>					
scharf	scharf	Tamoxifen	22	22.8	0.47
scharf	scharf	Kontrollen	8	4.7	0.099
scharf	unscharf	Tamoxifen	8	8.7	0.49
unscharf	scharf	Tamoxifen	10	12.0	0.31
unscharf	scharf	Kontrollen	2	2.5	0.54
unscharf	unscharf	Tamoxifen	8	4.6	0.084
<b>Raumforderung im Endometrium</b>					
keine	keine	Tamoxifen	27	28.9	0.36
keine	keine	Kontrollen	9	6.0	0.14
keine	Zyste	Tamoxifen	8	7.5	0.49
Zyste	keine	Tamoxifen	9	8.5	0.49
Zyste	Zyste	Tamoxifen	4	2.2	0.18
Verkalkungen	keine	Kontrollen	1	0.1	0.13
<b>Raumforderung im Uterus</b>					
keine	keine	Tamoxifen	43	40.1	0.24
keine	keine	Kontrollen	8	8.3	0.54
keine	Myom	Tamoxifen	1	3.0	0.20
Myom	keine	Tamoxifen	3	4.6	0.31
Myom	Myom	Tamoxifen	1	0.3	0.29
Myom	Myom	Kontrollen	2	0.1	0.0024

**Tabelle. 8.** erw = erwarteter Wert anhand der Häufigkeit der Werte pro Spalte. Signifikant und  $n > erw.$  bedeutet typisch, signifikant und  $n < erw$  bedeutet untypisch.

### Korrelation der Endometriumschichtdicke mit Uterusgröße

Die Endometriumschichtdicke hängt von der Uterusgröße ab.

Bei beiden Patientinnengruppen stellte sich das Endometrium höher aufgebaut dar, je größer der Uterus war (Tab. 9).

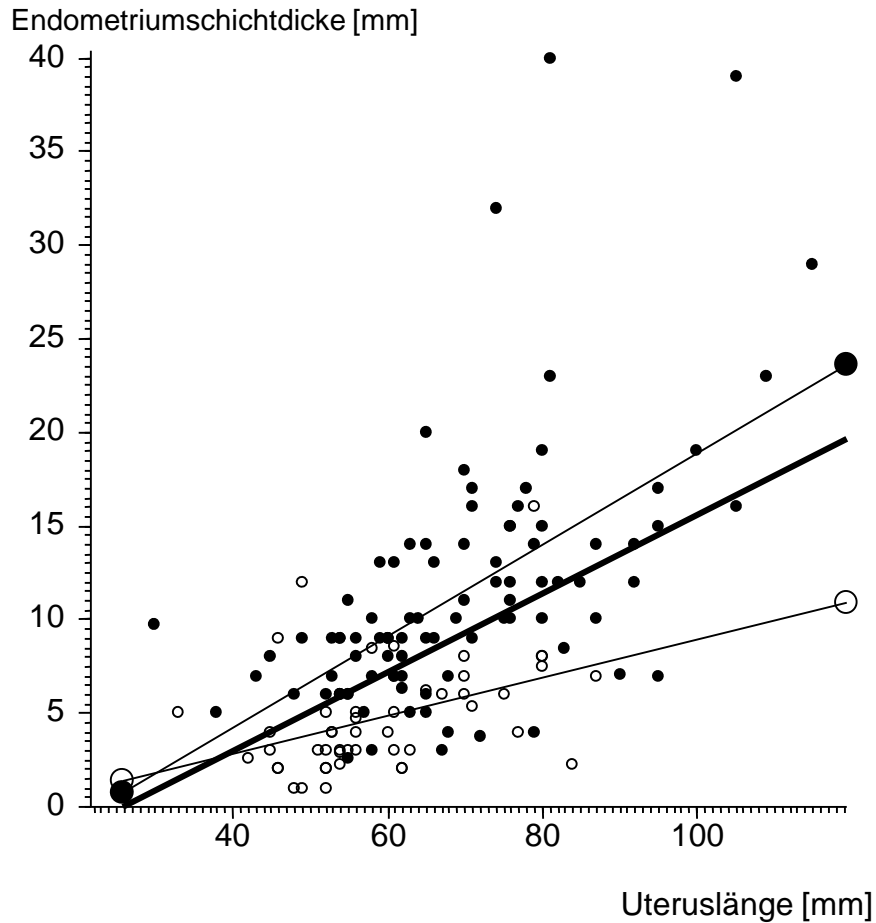
Uterusmaße	Korrelation mit Endometriumschichtdicke		
	n	tau	p
Uterus längs	142	0.4353	< 0.00005
Uterus anterior/ posterior	142	0.3718	< 0.00005
Uterus quer	141	0.3389	< 0.00005

**Tabelle 9.** Endometriumschichtdicke in Abhängigkeit von den Uterusmaßen der Patientinnen. tau = Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall, p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen ist diese Zunahme der Endometriumschichtdicke jedoch signifikant größer (Abb. 9).

In Abbildung 9 steigt die Linie durch die vollen Punkte steiler an, als die durch die offenen.

Der Unterschied der Steigungen der Regressionsgeraden ist signifikant ( $p = 0.030$  nach Draper und Smith).



$Y = \text{Endo (V30)}$

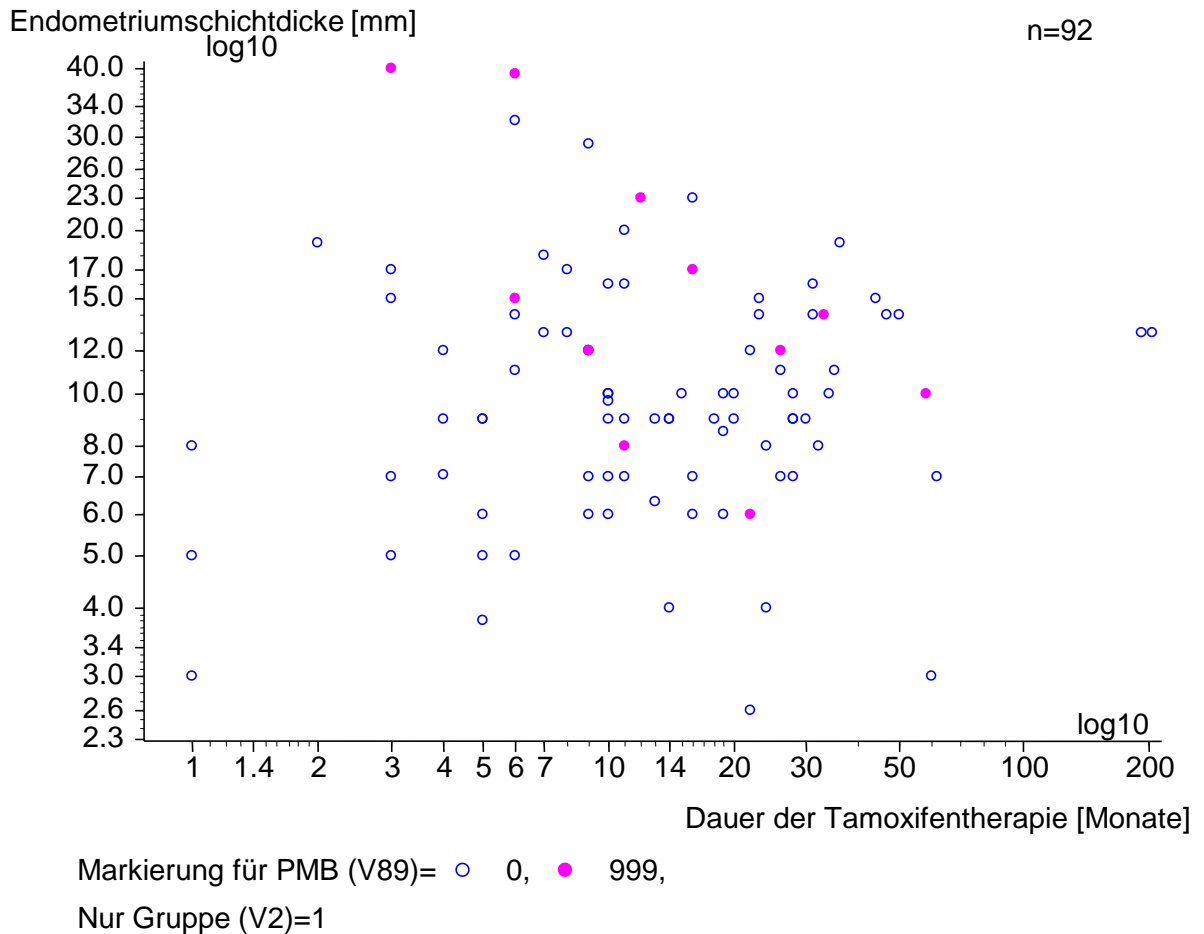
Eine Gerade pro Gruppe

für Gruppe (V2) =  $\circ$  0,  $\bullet$  1,

**Abbildung 9.** Endometriumschichtdicke in Abhängigkeit von der Uteruslänge. Jeder Punkt stellt eine Patientin mit ( $\bullet$ ) oder ohne ( $\circ$ ) Tamoxifentherapie dar. Die beiden dünnen Linien sind die Regressionsgeraden der beiden Gruppen, die dicke Linie ist die gemeinsame Regressionsgerade.

Überdies war die Endometriumhöhe abhängig von der Dauer der Tamoxifenmedikation. Bei einer Behandlungsdauer von maximal einem Monat stellte sich das Endometrium noch dünner dar (3- 8 mm), ab einer Therapiedauer von 2 Monaten erschien das Endometrium höher aufgebaut (2.6- 40 mm). Im weiteren Verlauf zeigten sich keine Veränderungen der Endometriumschichtdicke mehr.

Patientinnen, bei denen im späteren Verlauf eine postmenopausale Blutung aufgetreten war, wiesen anfänglich höher aufgebaute Endometrien auf, als asymptotische Patientinnen (Abb.10).



**Abbildung 10.** Endometriumschichtdicke der einzelnen Patientinnen in Abhängigkeit von der Dauer der Tamoxifengabe. Beide Achsen sind logarithmisch eingeteilt. Markierung getrennt für Patientinnen ohne (o) und mit (I) postmenopausalen Blutungen.

Mit längerer Dauer der Tamoxifentherapie ( $34.5 \pm 52.8$  Monate) kam es häufiger zum Auftreten eines zystischen Endometriums. Bis zu einer durchschnittlichen Medikationsdauer von 16.1 Monaten stellte sich das Endometrium homogen dar ( $p = 0.038$  im U-Test nach Mann und Whitney) (Tab.10).

Raumforderung im Endometrium	Monate Tamoxifen			p
	n	MW	ST	
keine	69	16.101	14.184	0.038
zystisch	23	34.522	52.819	

**Tabelle.10.** Raumforderungen im Endometrium in Abhängigkeit von der Dauer der Tamoxifentherapie.



Verglichen mit einer Dosierung von 20 mg fanden sich bei einer Tamoxifendosis von 30 mg häufiger zystische Veränderungen im Endometrium: 4/6 (66.7%) bei 30 mg gegenüber 19/86 (22.1%) bei 20 mg ( $p= 0.033$  im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates) (Tab.11).

Raumforderung im Endometrium	Tamoxifendosis				p
	n	20 mg %	n	30 mg %	
keine	67	77.9%	2	33.3%	0.033
Zyste	19	22.1%	4	66.7%	
Gesamt	86	100.0%	6	100.0%	

**Table.11.** Raumforderungen im Endometrium in Abhängigkeit von der Tamoxifendosis.

### Uterine Blutungen und Ultraschall- Messungen

Bei Patientinnen, die postmenopausale Blutungen unter Tamoxifentherapie aufwiesen, stellte sich der Uterus signifikant größer mit signifikant höher aufgebautem Endometrium dar (Tab.12).

	Postmenopausale Blutung bei Tamoxifen-Patientinnen				p
	ja		nein		
	MW	ST	MW	ST	
<b>Maße bei 1. Sonographie</b>					
Uterus längs [mm]	<b>78.727</b>	15.007	<b>64.756</b>	14.855	0.0029
Uterus a/p [mm]	<b>44.636</b>	13.633	<b>32.443</b>	8.007	0.0011
Uterus quer [mm]	<b>51.727</b>	12.618	<b>41.123</b>	8.771	0.0037
Endometrium [mm]	<b>17.818</b>	11.643	<b>8.381</b>	5.379	0.00031
Cavumspalt [mm]	<b>0.000</b>	0.000	<b>0.988</b>	2.901	0.13

**Table 12.** Uterusmaße im Vergleich von Patientinnen mit und ohne postmenopausale Blutungen unter Einnahme von Tamoxifen. MW= Mittelwert, ST= Standardabweichung, p aus dem U- Test nach Mann und Whitney.

### 3.8 Dopplersonographie

Die dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten von Endometrium und Arteria uterina waren bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie gegenüber den Kontrollpatientinnen signifikant erhöht (maximaler systolischer Fluss (V max), maximaler diastolischer Fluss (V min)) (Tab. 13).

	Tamoxifen-Therapie			Kontrollen			p
	n	MW	ST	n	MW	ST	
<b>Endometrium</b>							
V max	48	0.032	0.052	31	0.015	0.052	0.030
V min	49	0.011	0.019	31	0.006	0.022	0.037
<b>A.uterina</b> (rechts und links gemittelt)							
V max	59	0.287	0.148	36	0.260	0.129	0.41
V min	59	0.039	0.027	36	0.027	0.020	0.015

**Tabelle 13.** Dopplersonographische Flussgeschwindigkeiten in Endometrium und A. uterina, im Vergleich der Patientinnen unter Tamoxifentherapie mit den Kontrollen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem U- Test nach Mann und Whitney.

### Uterine Blutungen und Dopplersonographie

Bei Patientinnen, bei denen unter Tamoxifentherapie eine postmenopausale Blutung auftrat, war der maximale Blutfluss in endometrialen Gefäßen und in der A.uterina signifikant erhöht (Tab.14).

	Postmenopausale Blutungen						
	ja			nein			p
	n	MW	ST	n	MW	ST	
<b>Endometrium</b>							
V max	5	0.084	0.086	74	0.021	0.048	0.022
V min	6	0.025	0.029	74	0.008	0.019	0.071
<b>A. uterina</b>							
V max	6	0.401	0.243	89	0.268	0.130	0.14
V min	6	0.053	0.049	89	0.033	0.023	0.45

**Tabelle 14.** Dopplersonographisch gemessene Flussgeschwindigkeiten im Endometrium und in der A. uterina. Aufgeteilt nach Patientinnen mit und ohne postmenopausale Blutungen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem U- Test nach Mann und Whitney.

### Korrelation der B- Bild- Sonographie mit der Dopplersonographie

Die sonographische Endometriumschichtdicke hing signifikant mit der dopplersonographisch gemessenen Endometriumdurchblutung und der Durchblutung des gesamten Uterus zusammen. Je höher aufgebaut das Endometrium im Sonogramm erschien, desto größer war der dopplersonographisch messbare Blutfluss im Endometrium und in der Arteria uterina (maximaler systolischer Fluss (V max), maximaler diastolischer Fluss (V min) sowie die gemittelte maximale Flussgeschwindigkeit (TAM X)) (Tab.15).

<b>Korrelation mit Endometriumschichtdicke</b>			
	n	tau	p
<b>Tamoxifen</b>			
<b>Endometrium</b>			
V max	48	0.3406	0.0006
V min	49	0.3464	0.0004
TAM X	49	0.3292	0.0008
<b>A. uterina</b>			
V max	59	0.1670	0.062
V min	59	0.2945	0.0010
TAM X	58	0.2640	0.0034
<b>Kontrollen</b>			
<b>Endometrium</b>			
V max	31	0.2563	0.043
V min	31	0.2563	0.043
TAM X	31	0.2563	0.043
<b>A. uterina</b>			
V max	36	0.0715	0.54
V min	36	0.0896	0.44
TAM X	36	0.1010	0.39

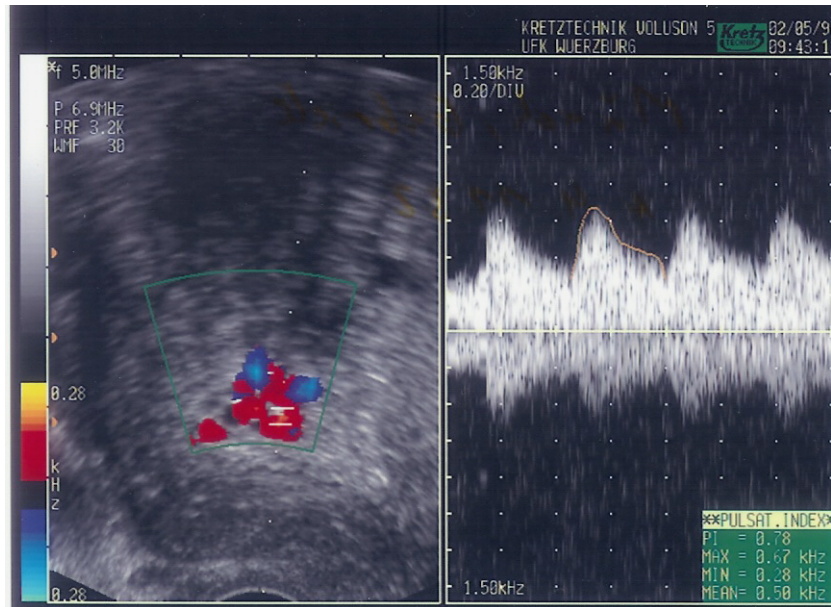
<b>Gesamt</b>			
<b>Endometrium</b>			
V max	79	0.3286	<0.00005
V min	80	0.3251	<0.00005
TAM X	80	0.3195	<0.00005
<b>A. uterina</b>			
V max	95	0.1213	0.082
V min	95	0.2861	<0.00005
TAM X	94	0.2543	0.0003

**Tabelle 15.** Korrelation der sonographischen Endometriumschichtdicke mit den dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten von Endometrium und A. uterina. tau = Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall. p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

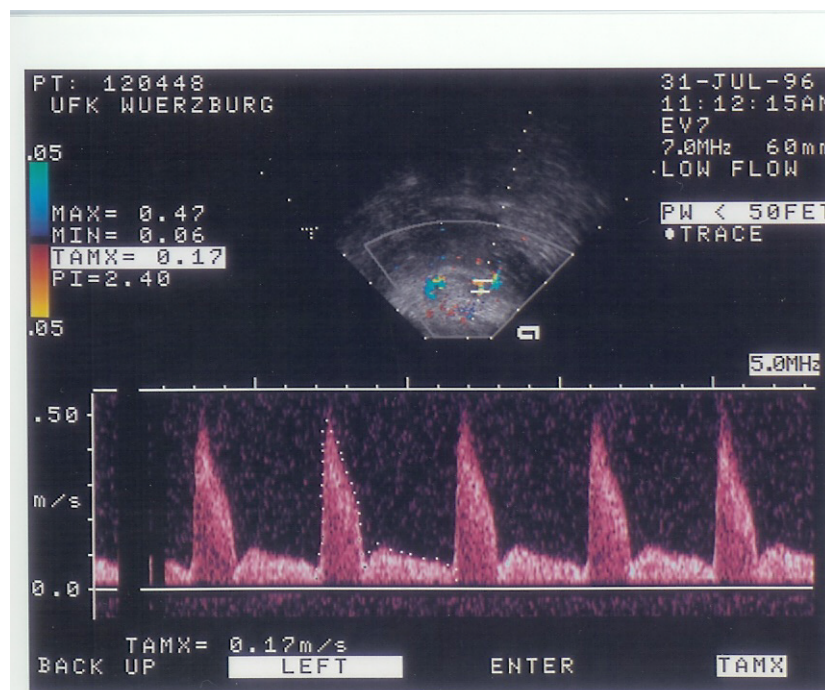
Auch die Uterusgröße hatte Auswirkungen auf den endometrialen und uterinen Blutfluss. Je größer der Uterus war, desto stärker war die Durchblutung der uterinen Gefäße und des Endometriums (V max, V min sowie die gemittelte maximale Flussgeschwindigkeit (TAM X)) (Tab.16).

	<b>Korrelation mit</b>								
	<b>Uterus-Länge</b>			<b>Uterus a/p</b>			<b>Uterus quer</b>		
	n	tau	p	n	tau	p	n	tau	p
<b>Endometrium</b>									
V max	79	0.2565	0.0008	79	0.2560	0.0008	79	0.2374	0.0020
V min	80	0.2531	0.0009	80	0.2522	0.0009	80	0.2268	0.0029
TAM X	80	0.2477	0.0011	80	0.2494	0.0011	80	0.2305	0.0025
<b>A. uterina</b>									
V max	95	0.1558	0.025	95	0.1713	0.014	95	0.1599	0.022
V min	95	0.1878	0.0070	95	0.2838	0.0000	95	0.2461	0.0004
TAM X	94	0.2220	0.0015	94	0.2586	0.0002	94	0.2034	0.0037

**Tabelle 16.** Korrelation der sonographischen Uterusmaße mit den dopplersonographischen Flussgeschwindigkeiten von Endometrium und A. uterina. tau = Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall. p aus der Kendallschen Rangkorrelation.



**Abbildung 11.** Dopplersignal Endometrium unter Tamoxifentherapie. Links: Farbdopplerfenster über endometrialen Gefäßen im B- Bild- Modus. Rechts: Blutflusskurve der endometrialen Gefäße.



**Abbildung 12.** Dopplersignal A. uterina unter Tamoxifentherapie Oben: Querschnitt der A. uterina im B- Bild- Modus. Unten: Typisches Dopplersignal der A. uterina mit diastolischer Kerbe, sog. Notch.

### 3.9 Adnexbefunde

In der Gruppe der Patientinnen unter Tamoxifentherapie wurden 7/ 69 sonographisch auffällige Befunde der Adnexe erhoben. In der Kontrollgruppe stellten sich die Adnexen sonographisch unauffällig dar. Dieser Unterschied war signifikant ( $p= 0.021$  im exakten Chi- Quadrat- Test nach Fisher und Yates). Als auffällige Adnexbefunde wurden zystische sowie zystisch- solide Raumforderungen gewertet. Sonographisch solide imponierende Tumore wurden nicht gefunden.

### 3.10 Leiomyome

Bei den Patientinnen der Tamoxifengruppe fanden sich 5.43% (5/ 92) Leiomyome des Uterus und bei den Kontrollgruppenpatientinnen 14.0% (7/ 50). Dieser Unterschied ist mit einem  $p$ - Wert von 0.11 nicht signifikant.

	Tamoxifen-Therapie				p
	ja		nein		
Myom	n	%	n	%	
ja	5	5.43%	7	14.00%	0.11
nein	87	94.57%	43	86.00%	
Gesamt	92	100.00%	50	100.00%	

**Table 17.** Anzahl und Prozentsatz der Patientinnen mit Myomen.  $p$  aus dem exakten Chi-Quadrat- Test nach Fisher und Yates

### 3.11 Histologische Ergebnisse

Durch histologische Untersuchungen nach Abrasio oder Hysterektomie ergab sich in der Tamoxifengruppe ein Endometriumkarzinom. In der Kontrollgruppe war kein maligner Tumor aufgetreten.

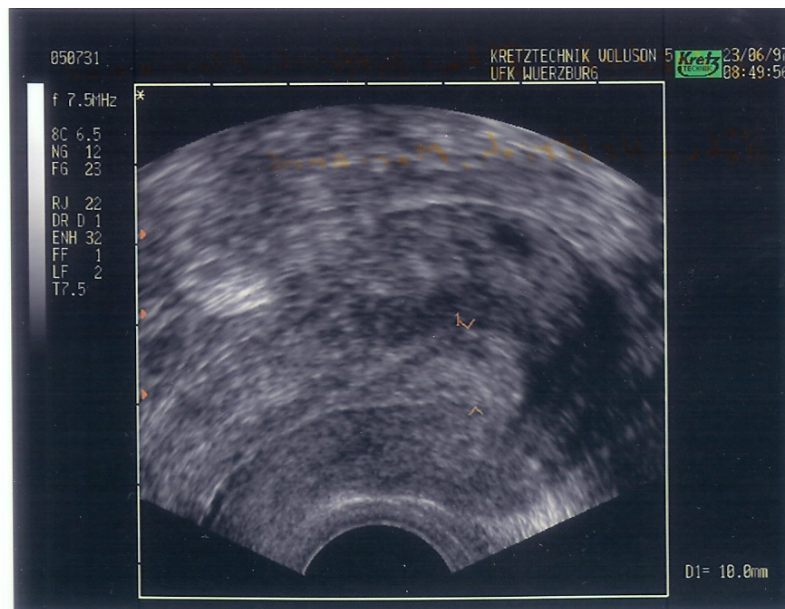
Bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen wurden 8 Abrasionen und 4 Hysterektomien (davon 2 zuvor abradiert) durchgeführt.

In allen Fällen gaben postmenopausale Blutungen Anlass zur histologischen Abklärung. Bei zwei Patientinnen mit postmenopausalen Blutungen, darunter eine Patientin der Kontrollgruppe, erfolgte keine Histologiegewinnung.

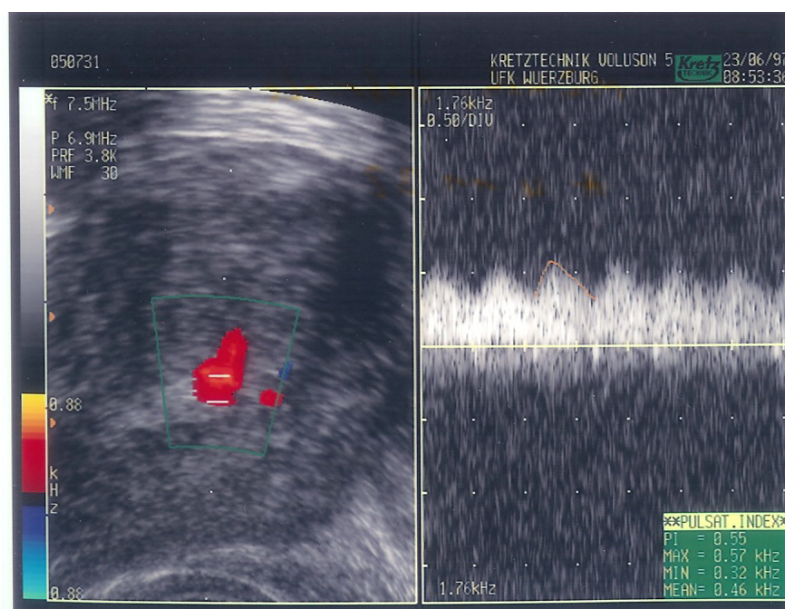
Bei 9 der 10 durchgeführten Histologien ergab sich kein Hinweis auf Malignität.

Bei einer 65 -jährigen Patientin wurde jedoch ein Endometriumkarzinom unter Tamoxifentherapie gesichert. In diesem Fall war anamnestisch eine postmenopausale

Blutung nach 57 Monaten Tamoxifeneinnahme (20 mg) aufgetreten. Sonographisch stellte sich das Endometrium hypervaskularisiert, inhomogen und schwer vom Myometrium abgrenzbar dar, bei einer Schichtdicke von 18 mm. Der Uterus dieser Patientin maß 70x 42x 59 mm. Histologisch zeigte sich ein teils solide, teils drüsig wachsendes Endometriumkarzinom von epidermoider Differenzierung mit einem mittleren Malignitätsgrad. Die Ovarien waren beiderseits nicht darstellbar (Abb.13).

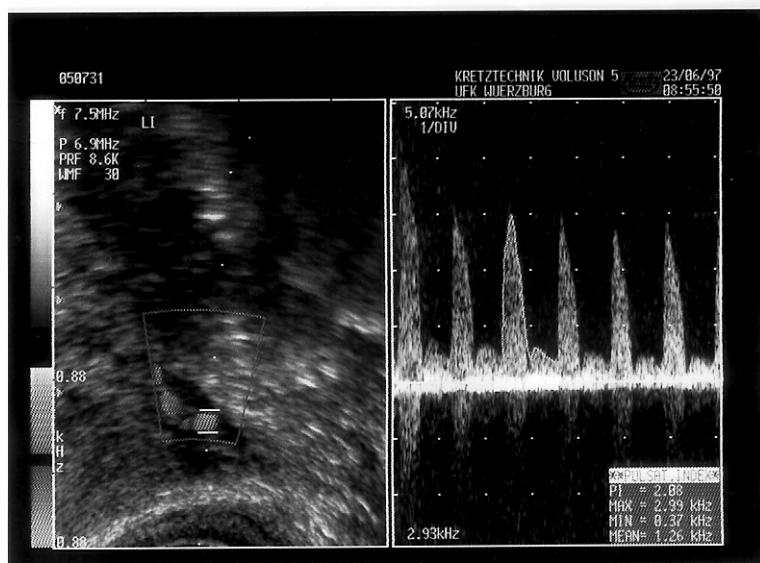


**Abbildung 13.** Uteruslängsschnitt.  
Endometriumkarzinom unter Tamoxifentherapie.



**Abbildung 14.** Dopplersignal Endometrium bei Endometriumkarzinom.  
Links: Farbdopplerfenster über endometrialen Gefäßen im B- Bild- Modus.  
Rechts: Blutflusskurve der endometrialen Gefäße.





**Abbildung 15.** Dopplersignal A. uterina bei Endometriumkarzinom.



## 4 Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war der Vergleich von B- Bild- und dopplersonographischen Messungen des Uterus bei Mammakarzinom- Patientinnen mit und ohne Tamoxifentherapie.

Insgesamt wurden 142 Patientinnen mit einer Mammakarzinom- Erkrankung untersucht, wobei 92 Patientinnen mit Tamoxifen behandelt wurden und 50 Patientinnen keine antihormonelle Therapie erhielten.

### 4.1 Demographie

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich anamnestischer Parameter, Body Mass Index, internistischer Erkrankungen, Nikotinabusus, Hormonersatztherapie und stattgehabter zytostatischer Therapie. Einziger Unterschied war, dass die mit Tamoxifen behandelten Patientinnen im Mittel um 2.5 Jahre älter waren als die Patientinnen der Kontrollgruppe. Diese Differenz ist gerade signifikant mit einem p- Wert von 0.043.

Die Ursache hierfür kann in der Tatsache liegen, dass jüngere Mammakarzinom-Patientinnen seltener einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweisen und daher weniger häufig mit Tamoxifen therapiert werden.

Die mit Tamoxifen behandelten Patientinnen hatten signifikant größere Uteri als die Patientinnen der Kontrollgruppe, obwohl die Patientinnen der Tamoxifengruppe im Durchschnitt älter waren als die Patientinnen der Kontrollgruppe und man bei älteren Patientinnen einen kleineren Uterus erwartet hätte. Die Vergrößerung des Uterus bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie erklärt sich durch den proöstrogenen Effekt des Tamoxifen auf das uterine Gewebe.

Es ist bekannt, dass unter Tamoxifentherapie ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (10, 73, 74, 75). Auch in unserer Untersuchung traten postmenopausale Blutungen signifikant häufiger bei Patientinnen in der Tamoxifengruppe (14% bzw. 13/ 92) als bei Patientinnen der Kontrollgruppe (2 % bzw. 1/ 50) auf ( $p= 0.0197$  im exakten Test nach Fisher und Yates). Vergleicht man die Gesamtanzahl der Patientinnen der Tamoxifengruppe, welche anamnestisch postmenopausale Blutungen angegeben hatten (13/ 92), mit der Anzahl der in der Kontrollgruppe aufgetretenen

postmenopausalen Blutungen (1/ 50), so ist eine signifikante Erhöhung postmenopausaler Blutungen unter Tamoxifentherapie zu verzeichnen ( $p= 0.0197$  im exakten Chi- Quadrat- Test nach Fisher und Yates). Wenn man allerdings nur diejenigen Patientinnen, welche unter laufender Tamoxifentherapie eine PMB hatten (11/ 92), mit der Anzahl in der Kontrollgruppe aufgetretener postmenopausaler Blutungen (1/ 50) vergleicht, so ist die Zahl der unter Tamoxifentherapie aufgetretenen postmenopausalen Blutungen zwar erhöht, jedoch ist diese Erhöhung der Blutungsinzidenz unter Tamoxifen in unserer Untersuchung gerade an der Grenze zur Signifikanz ( $p= 0.0564$ ). Dies ist auf die geringen Fallzahlen von 11 Patientinnen zurückzuführen. In der Literatur existieren keine expliziten Daten bezüglich des Auftretens postmenopausaler Blutungsstörungen bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie im Vergleich zu Mammakarzinom- Patientinnen ohne endokrine Therapie. Allerdings beschreiben die Autoren der ATAC- Studie (75) signifikant häufiger vaginale Blutungen bei Mammakarzinom- Patientinnen unter Tamoxifentherapie (8.2%) als unter Aromataseinhibitoren (4.5%). Im Rahmen der Royal Marsden Hospital Tamoxifen- Präventionsstudie (76) wurden 2012 Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko entweder mit Tamoxifen oder mit Placebo behandelt. Auch hier zeigte sich im Vergleich zur Placebogruppe in der Tamoxifengruppe ein signifikant häufigeres Auftreten vaginaler Blutungen (14% versus 9%,  $p < 0.005$ ). Auch die Tamoxifendosierung hat in unserer Untersuchung Einfluss auf das Auftreten postmenopausaler Blutungen. Patientinnen mit einer täglichen Tamoxifendosierung von 30 mg hatten signifikant früher postmenopausale Blutungen als Patientinnen mit einer Dosierung von 20 mg täglich.

## **4.2 Sonographische Messungen**

### **Veränderungen von Uterusbiometrie, Endometriumhöhe und Sonomorphologie unter Tamoxifentherapie**

In unserer Untersuchung stellte sich der Uterus der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen im Sonogramm im Vergleich zu den Patientinnen der Kontrollgruppe signifikant größer dar, und das Endometrium war sonographisch signifikant höher aufgebaut. Die Sonomorphologie des Endometriums unter Tamoxifeneinfluss war im Vergleich zum Kontrollkollektiv häufiger inhomogen und zystisch verändert.

Diese Beobachtungen entsprechen den in der Literatur beschriebenen Veränderungen des Uterus und des Endometriums unter Tamoxifenexposition. Auch in anderen Untersuchungen (21, 30, 43, 45, 77- 82) zeigte sich unter Tamoxifeneinfluss ein hochaufgebautes Endometrium, eine Größenzunahme des Uterus und sonomorphologische Veränderungen im Sinne eines inhomogenen und zystischen Erscheinungsbildes des Endometriums.

Wir haben, wie erwartet, bei beiden Patientinnenkollektiven eine signifikante Zunahme der Endometriumschichtdicke mit Zunahme der Uterusgröße beobachtet. Allerdings zeigte sich innerhalb der mit Tamoxifen behandelten Gruppe eine deutlich steilere Zunahme der Endometriumhöhe als bei der Kontrollgruppe.

### **Veränderungen zwischen erster und zweiter Sonographie**

Bei der ersten Sonographie hatten die Patientinnen unter Tamoxifentherapie eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 12.5 Monaten. Eine zweite Sonographie erfolgte im Mittel nach 9.31 Monaten bei 43 der 92 mit Tamoxifen behandelten Patientinnen und nach 14.10 Monaten bei 10 der 50 Patientinnen der Kontrollgruppe.

Im Verlauf von der ersten zur zweiten Sonographie wurden in unserer Untersuchung bei keiner der beiden Gruppen signifikante Veränderungen der Uterusbiometrie, Sonomorphologie oder Endometriumschichtdicke festgestellt.

Innerhalb der Tamoxifengruppe lässt sich das dadurch erklären, dass die durch Tamoxifen verursachte Zunahme der Uterusmaße sowie der Endometriumschichtdicke innerhalb der ersten zwei Behandlungsmonate stattzufinden scheint.

In unserer Querschnittuntersuchung konnten wir beobachten, dass nur Patientinnen, welche weniger als 2 Monate mit Tamoxifen behandelt wurden, ein dünneres Endometrium (3- 8mm) aufwiesen. Bei Patientinnen, die eine Behandlungsdauer von mehr als 2 Monaten hatten, wurde ein deutlich höher aufgebautes Endometrium gefunden (2.6- 40mm). Ab dem zweiten Behandlungsmonat wurden in unserer Untersuchung keine Veränderungen von Endometriumschichtdicke und Uterusmaßen mehr beobachtet.

Schwartz et al. (83) untersuchten 17 postmenopausale Brustkrebspatientinnen unter Tamoxifentherapie zweimalig im Verlauf von 1,8 Jahren. Auch in dieser Verlaufsbeobachtung zeigte sich weder eine signifikante Größenzunahme des Uterus noch eine Schichtdickenerhöhung des Endometriums von der ersten auf die zweite Sonographie. Allerdings wurden die Persistenz sowie das Neuauftreten von Ovarialzysten unter Tamoxifentherapie beschrieben.

Einen initialen Anstieg der Endometriumschichtdicke zu Beginn der Tamoxifentherapie ohne weitere Änderungen im Verlauf konnten auch andere Arbeitsgruppen nachweisen.

Gerber et al. (84) untersuchten die Auswirkungen adjuvanter Tamoxifentherapie auf das Endometrium postmenopausaler Patientinnen mit einer Mammakarzinom-erkrankung. In einer Verlaufsuntersuchung wurden mittels transvaginaler Sonographie Patientinnen zu Beginn der Tamoxifeneinnahme und im Verlauf in 6-monatigen Abständen kontrolliert. Die Autoren fanden heraus, dass eine signifikante sonographische Schichtdickenzunahme des Endometriums unter Tamoxifentherapie von 4 mm auf 8 mm im Median während der ersten 12 Behandlungsmonate zu verzeichnen ist. Vom zwölften Behandlungsmonat an bis zum fünften Behandlungsjahr zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Endometriumhöhe mehr. Die mittlere Endometriumhöhe in der Kontrollgruppe ohne endokrine Behandlung blieb, wie auch in unserer Untersuchung, während der gesamten Untersuchungszeit unverändert.

In anderen Untersuchungen allerdings stellten Nahari et al., Burkard et al. und Friedrich et al. (85- 87) keine signifikante Korrelation der Tamoxifentherapiedauer mit der Endometriumschichtdicke fest.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Untersuchung beschreiben Cecchini et al. (88) einen signifikanten Anstieg der sonographischen Endometriumschichtdicke nach 36 Monaten Tamoxifenexposition. Diese Ergebnisse basieren allerdings auf Verlaufsbeobachtungen und nicht, wie in unserer Studie, auf Querschnittsuntersuchungen.

Hann et al (89) verglichen bei 91 Patientinnen, eine Gruppe, die eine Tamoxifen-therapiedauer von weniger als 5 Jahren hatte, mit einer anderen Gruppe, die seit mehr als 5 Jahren unter Tamoxifentherapie stand. Sie fanden einen signifikanten Anstieg der Endometriumhöhe von 5 mm auf 14 mm bei den Patientinnen, welche Tamoxifen länger als 5 Jahre eingenommen hatten.

Auch Love et al. (90) beschreiben einen Zusammenhang der Therapiedauer mit der Endometriumhöhe. In dieser Untersuchung wurden Patientinnen nach verschiedenen Therapiedauern eingeteilt (0- 2 Jahre, 2- 5 Jahre, 5- 10 Jahre, > 10 Jahre). Es zeigte sich hier auch in der Langzeittherapie eine signifikante direkte Korrelation der Endometriumhöhe mit der Gesamttherapiedauer.

### **Korrelation zwischen Dauer der Tamoxifenexposition und Sonomorphologie**

Mit längerer Dauer der Tamoxifentherapie kam es in unserer Untersuchung häufiger zum Auftreten eines zystisch imponierenden Endometriums im Sonogramm, wobei dies erst ab einer Therapiedauer von circa 16 Monaten zu beobachten war.

De Muylder et al. berichten, dass bis zu 50% der mit Tamoxifen therapierten Patientinnen innerhalb von 6-36 Monaten sonographisch auffällige Endometriumläsionen (wie z.B. Zysten, Polypen oder ein inhomogenes Erscheinungsbild) entwickeln und dass die Rate endometrialer Läsionen direkt mit der kumulativen Tamoxifendosis korreliert (91).

Andere Arbeitsgruppen (30, 91- 93) berichten über eine Assoziation histopathologischer Endometriumveränderungen mit kumulativer Tamoxifendosis und Gesamttherapiedauer.

Cohen et al. (93, 94) beschreiben sowohl eine signifikante direkte Korrelation der Endometriumschichtdicke mit der kumulativen Tamoxifendosis als auch eine Tendenz zur Mehrentstehung endometrialer Läsionen nach einer Tamoxifentherapiedauer von mehr als 48 Monaten.

Ebenso berichten Decensi et al. (95) über ein vermehrtes Auftreten endometrialer Proliferationen mit zunehmender Dauer der Tamoxifenbehandlung.

Auch Colacurci et al. (96) beschreiben eine erhöhte Inzidenz proliferativer und neoplastischer Endometriumveränderungen unter Tamoxifeneinnahme, sie fanden jedoch keine offensichtliche Korrelation zwischen der Dauer der Tamoxifeneinnahme und dem Auftreten endometrialer Pathologien.

### **Tamoxifendosis und Sonomorphologie**

Weiterhin zeigte sich in unserer Untersuchung, dass sich die Dosis der Tamoxifenmedikation auf das sonomorphologische Erscheinungsbild des Endometriums auswirkte. Bei einer Tagesdosis von 30 mg stellten sich in unserer Untersuchung deutlich mehr Endometrien im Sonogramm als zystisch dar, als bei einer Tagesdosis von 20 mg (66.7% bzw. 22%). Allerdings wurden insgesamt nur 6 Patientinnen mit einer Dosierung vom 30 mg untersucht, so dass diese Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten.

### **Uterusbiometrie bei Patientinnen mit postmenopausalen Blutungen**

Bei Patientinnen, bei denen sich im Verlauf der Tamoxifentherapie eine postmenopausale Blutung ereignete, zeigte sich in unserer Untersuchung initial ein signifikant größerer Uterus und ein signifikant höher aufgebautes Endometrium (6- 40 mm).

Diese Beobachtung wird bestätigt durch die Veröffentlichungen von Exacoustos et al. und Marconi et al. (82, 83).

### **4.3 Dopplersonographie**

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass die dopplersonographischen Blutflussgeschwindigkeiten in endometrialen Gefäßen sowie in der Arteria uterina bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie gegenüber den Kontrollpatientinnen signifikant erhöht waren.

Weiterhin fanden wir, dass bei Patientinnen, bei denen unter Tamoxifentherapie eine postmenopausale Blutung auftrat, der maximale Blutfluss in endometrialen Gefäßen und in der A. uterina gegenüber asymptomatischen Patientinnen signifikant erhöht war.

Bei beiden Patientinnengruppen zeigte sich, dass mit zunehmender Uterusgröße die dopplersonographisch gemessene Durchblutung von Uterus und Endometrium anstieg. Auch bei höherer Endometriumschichtdicke stieg die dopplersonographisch gemessene Endometriumdurchblutung sowie die Durchblutung des gesamten Uterus an. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch verschiedene Untersuchungen anderer Autoren.

Kedar et al. (77) fanden ebenso wie Archiron et al. (78) und Exacoustos et al. (81) unter Tamoxifeneinnahme einen erhöhten Blutfluss in endometrialen und subendometrialen Regionen und uterinen Gefäßen. Der vermehrte Blutfluss der uterinen und endometrialen Gefäße unter Tamoxifentherapie erklärt sich aus der durch Tamoxifen verursachten Zunahme von Uterusgröße und Endometriumschichtdicke, welche eine gesteigerte Durchblutung des Uterus bedingt.

#### **4.4 Adnexbefunde**

Unter Tamoxifenmedikation kam es in unserer Untersuchung signifikant häufiger (10.14%) zum Auftreten auffälliger sonographischer Adnexbefunde im Sinne zystischer Veränderungen. Diese Beobachtung wird bestätigt durch die in der Literatur beschriebenen Adnexveränderungen unter Tamoxifen. Sowohl bei prä- (37.5%) als auch bei postmenopausalen (6.3%) Patientinnen beschreiben Sushan et al. (97) Ovarialzysten als häufige Nebenwirkung (11%) einer Tamoxifentherapie.

Auch Cohen et al. (98) fanden einfache Ovarialzysten bei 9.6% der postmenopausalen Patientinnen unter Tamoxifentherapie.

Ebenso beschreiben Schwartz et al. (83) sowie Fotiou und Coautoren (99) die Persistenz und das vermehrte Neuauftreten von Ovarialzysten.

Diese Beobachtungen bestätigen Varras et al. (100), die bei postmenopausalen Patientinnen die durch Tamoxifen induzierte Entstehung von endometrioiden und zystischen Ovarialtumoren unter Tamoxifenexposition beschreiben. Bei prämenopausalen Patientinnen käme es vermehrt zu Ovarialzysten und Zyklusanomalien.

#### **4.5 Uterine Leiomyome**

In der Literatur wird eine erhöhte Inzidenz von Leiomyomen sowie deren Größenzunahme unter Tamoxifentherapie beschrieben (83, 99, 100).

In unserer Untersuchung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Inzidenz an uterinen Leiomyomen.

#### 4.6 Histologische Ergebnisse

Bei 11 der 92 mit Tamoxifen behandelten Patientinnen (12%) traten postmenopausale Blutungen unter laufender Medikation auf. Zwei Patientinnen der Tamoxifengruppe gaben anamnestisch postmenopausale Blutungen (PMB) vor Beginn der Tamoxifenmedikation an. Die histologische Begutachtung erbrachte in 10 von 11 Fällen keinen Hinweis auf Malignität. Bei einer Patientin wurde ein Endometriumkarzinom unter Tamoxifentherapie gesichert. Auch bei einer Patientin der Kontrollgruppe traten postmenopausale Blutungen auf, jedoch ergab sich in diesem Fall kein Malignom. In der Gruppe der 92 mit Tamoxifen behandelten Patientinnen war ein Endometriumkarzinom aufgetreten. Bei einer Erkrankungshäufigkeit für Endometriumkarzinome von 18/100000 in der Normalbevölkerung war in unserer Untersuchung das Risiko für die Entstehung von Endometriumkarzinomen um den Faktor 3.5 gesteigert. Dies entspricht den in der Literatur (8, 42- 51) angegebenen Werten der Risikosteigerung durch Tamoxifentherapie (Faktor 1.3- 7.5).

Die Diagnose des Endometriumkarzinoms wurde bei einer 65- jährigen Patientin nach 57 Monaten Tamoxifentherapie gestellt. Die Patientin wurde durch eine postmenopausale Blutung symptomatisch. Histologisch zeigte sich ein teils solide, teils drüsig wachsendes Endometriumkarzinom, von mittlerem Malignitätsgrad, im Stadium FIGO I.

Neben der Dauer der Tamoxifenexposition ist das Lebensalter für das Entstehungsrisiko eines Endometriumkarzinoms unter Tamoxifentherapie von erheblicher Bedeutung. In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich, dass mit zunehmender Therapiedauer das Endometriumkarzinomrisiko ansteigt. In einer der größten Untersuchungen, der NSABP PI Studie (8), konnte dargelegt werden, dass bei Frauen zwischen dem 35. und 49. Lebensjahr keine signifikante Erhöhung des Entstehungsrisikos eines Endometriumkarzinoms unter einer fünfjährigen Tamoxifentherapie zu beobachten war. Bei Frauen über 50 Jahre jedoch war das Endometriumkarzinomrisiko um das 4- fache erhöht.

Typischerweise war das in unserer Untersuchung unter Tamoxifentherapie aufgetretene Endometriumkarzinom im Stadium I festgestellt worden. Auch die von der NSABP-Gruppe und anderen Autoren (8, 48, 49, 51, 91) berichteten Endometriumkarzinome unter Tamoxifentherapie waren von niedrigem Stadium und



Grading. Daher gelten die unter Tamoxifentherapie entstehenden Endometriumkarzinome aufgrund des niedrigen Tumor- und Malignitätsstadiums zumeist als potentiell kurabel und als nicht prognoseführend.

Sonographisch stellte sich das Endometrium bei der Patientin mit Endometriumkarzinom hypervaskularisiert, inhomogen und schwer abgrenzbar dar bei einer Schichtdicke von 18 mm. Der Uterus dieser Patientin maß 70x 42x 59 mm. Die Ovarien waren beiderseits nicht darstellbar.

Im Vergleich dazu gelten als allgemeine Normkriterien für sonographische Endometriumbefunde in der Postmenopause eine maximale Höhe beider Endometriumlagen bis 8 mm sowie eine homogene Echotextur und eine scharfe Begrenzung des Endometriums gegenüber dem Myometrium (65- 68). Bisher existiert kein Standard, der ultrasonographische Kriterien für das Endometriumkarzinom definiert. Verschiedene Arbeitsgruppen ziehen unterschiedliche Grenzwerte der Endometriumhöhe sowie unterschiedliche Kriterien zur Dignitätsbeurteilung heran.

Osmers et al. (101) sowie Gull et al. (102) sehen eine sonographische Endometriumhöhe ab 8 mm als pathologisch an und empfehlen die histologische Abklärung.

Dahingegen bewerten Wolman et al. (103) eine Endometriumschichtdicke ab 5 mm als malignitätssuspekt.

In einer Untersuchung von Seelbach, Rempfen et al. (104) erwies sich ein Grenzwert von 4 mm mit einer Sensitivität von 94.9% als Indikator für ein Endometriumkarzinom und zeigte mit einer Sensitivität von 84% Neoplasien des Endometriums im Allgemeinen auf.

Volgger et al. (105) korrelierten sonographische Ergebnisse mit histologischen Befunden. Es zeigte sich, dass die Höhe des histologisch unauffälligen Endometriums im Median 6 mm betrug.

Um die Spezifität der ausschließlichen Endometrium- Schichtdickenmessung zu steigern, empfehlen verschiedene Autoren die Kombination der transvaginalen Sonographie mit anderen diagnostischen Verfahren, beispielsweise mit der Dopplersonographie der A. uterina und der endometrialen Gefäße.

Es zeigte sich, dass im Falle maligner Veränderungen häufiger ein Blutfluss im Endometrium festgestellt werden konnte und dass der Gefäßwiderstand sowohl in den uterinen als auch in den endometrialen Gefäßen herabgesetzt war (106- 110).

In anderen Untersuchungen (111- 113) ergab sich jedoch keine Verbesserung der Spezifität durch die Dopplersonographie, da Erniedrigungen der Gefäßwiderstände sowohl bei benignen als auch bei malignen Veränderungen des Uterus beobachtet wurden.

Volgger et al. (105) zeigten, dass die zusätzliche sonomorphologische Beurteilung der alleinigen Höhenmessung des Endometriums überlegen ist. Die Sonomorphologie wurde, wie auch die Endometriumschichtdicke, in dieser Untersuchung mit dem histologischen Befund korreliert. Die Höhe des histologisch unauffälligen Endometriums betrug im Median 6 mm. Bei polypöser Hyperplasie des Endometriums lag der Median bei 9 mm, bei Korpusschleimhautpolypen bei 9.5 mm und bei glandulär- zystischer Hyperplasie sowie bei Endometriumkarzinomen bei 14 mm.

Die zusätzliche sonomorphologische Beurteilung wies gegenüber der alleinigen Messung der Endometriumhöhe bei geringerer Sensitivität (80%) eine höhere Spezifität (62%) auf.

Auch Seelbach, Rempfen et al. (104) konnten zeigen, dass durch Mitberücksichtigung sonomorphologischer Kriterien wie Homogenität der Endometriumstruktur, Schärfe der Endometriumbegrenzung und eventuelle Darstellbarkeit des Cavumspaltes, die ungenügende Spezifität der alleinigen Endometriumhöhen- Messung deutlich verbessert werden konnte.

Auch Weigel et al. (114) empfehlen die zusätzliche Berücksichtigung der Sonomorphologie und weisen darauf hin, dass hierdurch die Zahl der invasiven diagnostischen Eingriffe von 1:4 auf 1:11 gesenkt werden konnte.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Bisher konnte keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, welche tatsächliche Bedeutung sonographische Veränderungen des Endometriums wie z.B. Schichtdickenerhöhung, schwere Abgrenzbarkeit gegenüber dem Myometrium sowie sonomorphologische Inhomogenitäten oder dopplersonographische Blutflussveränderungen unter Tamoxifentherapie haben. Weiterhin ist unklar, welche Konsequenz aus sonographischen Auffälligkeiten bei asymptomatischen Patientinnen resultiert.

Berücksichtigt man die in der Literatur angegebenen Daten, so ergibt sich als Leitlinie zur sonographischen Erfassung von Pathologika des postmenopausalen Uterus

ohne endokrine Therapie ein Grenzwert beider Endometriumlagen von 3 mm bis 8 mm, wobei zusätzlich sonomorphologische Kriterien und dopplersonographische Werte mitberücksichtigt werden können, um die Spezifität zu erhöhen.

Da jedoch bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie regelmäßig sonographische Veränderungen zu beobachten sind, ohne dass sich eine Übereinstimmung sonographischer Befunde mit den histologischen Ergebnissen zeigt, und da auch die Dopplersonographie von uterinen und endometrialen Gefäßen geringe Spezifität für maligne Prozesse zeigt, resultiert eine hohe Anzahl an unnötigen invasiven Eingriffen.

Aufgrund dieser Problematik kombinierten wir uterusbiometrische mit sonomorphologischen und dopplersonographischen Kriterien zur Beurteilung, ob maligne Veränderungen des Uterus unter Tamoxifentherapie mittels B- Bild- und Dopplersonographie verlässlich vorhergesagt werden können.

Es zeigte sich in unserer Untersuchung, wie auch in der Literatur beschrieben, dass die B- Bild- Sonographie wie auch die Dopplersonographie nicht das optimale diagnostische Verfahren zur Beurteilung des Endometriums unter Tamoxifentherapie darstellt, da die Sonographie zwar in der Lage ist, Tamoxifen- assoziierte Veränderungen des Endometriums zu diagnostizieren, jedoch ließen sich keine Kriterien abgrenzen, mit denen Malignität vorhergesagt werden kann.

Es sollten daher zur Evaluierung der tatsächlichen Risikosituation bei asymptomatischen Patientinnen mit sonographischen Auffälligkeiten unter Tamoxifentherapie weitere diagnostische Maßnahmen, wie z.B. die ambulante Hysteroskopie in Betracht gezogen werden.

Führend in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms ist weiterhin, auch unter Tamoxifentherapie, die postmenopausale Blutung als Leitsymptom. Da die Patientinnen zumeist frühzeitig symptomatisch werden, werden Endometriumkarzinome unter Tamoxifentherapie in den meisten Fällen in einem frühen und potentiell kurablen Stadium erfasst. Wichtig ist daher, die Patientinnen auf das Leitsymptom aufmerksam zu machen, um umgehend im Falle einer postmenopausalen Blutung die histologische Abklärung herbeizuführen.

## 5 Zusammenfassung

Tamoxifen, ein nicht steroidales Antiöstrogen, wurde initial in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und später auch in der adjuvanten Situation eingesetzt. So gilt Tamoxifen heute als endokrine Therapie der Wahl des Mammakarzinoms aller Stadien bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. Seit 1998 ist Tamoxifen auch zur Brustkrebsprävention bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko in den USA zugelassen.

Die Stoffwechselprodukte des Tamoxifen entfalten hauptsächlich antiöstrogene Wirkung, wobei einige wenige Metaboliten jedoch agonistisch östrogene Effekte ausüben können. Aufgrund der pro- und anti- östrogenen Eigenschaften des Tamoxifens ergeben sich unterschiedliche Nebenwirkungen wie z.B. klimakterische, vaskuläre oder ophthalmologische Beschwerden. Da Tamoxifen auf das Endometrium einen agonistisch östrogenen Effekt ausübt, werden vermehrt proliferative Veränderungen des Endometriums wie Hyperplasien, Polypen und auch maligne Veränderungen des Endometriums beobachtet.

Sonographisch zeigen Uterus und Endometrium unter Tamoxifeneinfluss oft Abweichungen von den Normbefunden.

Es war daher Zielsetzung dieser Studie zu beurteilen, ob etablierte sonographische Kriterien auch zur Evaluation des Endometriums unter Tamoxifeneinfluss herangezogen werden können.

In unserer Arbeit, wie auch in anderen Studien, stellte sich der Uterus unter Tamoxifentherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe vergrößert dar, das Endometrium war signifikant höher aufgebaut und wies häufiger sonomorphologische Auffälligkeiten (z.B. Inhomogenitäten, Zysten, schlechte Abgrenzbarkeit) auf. Der dopplersonographisch gemessene Blutfluss in uterinen und endometrialen Gefäßen war deutlich erhöht.

Diese Beobachtungen können durch den proöstrogenen Effekt des Tamoxifen auf uterine Gewebe erklärt werden.

Es zeigte sich in unserer Querschnittuntersuchung unter Tamoxifentherapie initial eine Zunahme der Endometriumschichtdicke, welche im weiteren Verlauf persistierte. In der Literatur findet man, was die Korrelation von Tamoxifendauer

und Zuwachs der Endometriumschichtdicke betrifft, unterschiedliche Angaben. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Querschnittsuntersuchungen andere Ergebnisse erbringen als Verlaufsbeobachtungen, in denen die einzelnen Patientinnen zu verschiedenen Zeitpunkten der Tamoxifeneinnahme untersucht werden.

Mit zunehmender Dauer der Tamoxifenexposition kam es in unserer Untersuchung, wie auch von anderen Autoren beschrieben, häufiger zum Auftreten eines zystisch imponierenden Endometriums. Auch bei einer erhöhten Tagesdosis (30 statt 20 mg) konnten wir signifikant häufiger sonomorphologische Auffälligkeiten beobachten.

Auch fanden wir bei Patientinnen unter Tamoxifentherapie, die im späteren Verlauf eine postmenopausale Blutung entwickelten, initial einen deutlich vergrößerten Uterus und eine deutliche Erhöhung der endometrialen Schichtdicke. Diese Veränderungen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet.

Weiterhin zeigte sich, dass bei Patientinnen, bei denen unter Tamoxifentherapie eine postmenopausale Blutung auftrat, der maximale Fluss in endometrialen Gefäßen und in der A.uterina gegenüber asymptomatischen Patientinnen signifikant erhöht war.

Unter Tamoxifenmedikation kam es in unserer Untersuchung auch häufiger zum Auftreten auffälliger sonographischer Adnexbefunde im Sinne zystischer Veränderungen. Diese Beobachtung wird bestätigt durch die in der Literatur beschriebenen Adnexveränderungen unter Tamoxifen. Im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen erhöhten Inzidenz von Leiomyomen und deren Größenzunahme unter Tamoxifentherapie zeigte sich in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen unter Tamoxifentherapie und den Patientinnen der Kontrollgruppe hinsichtlich der Inzidenz und Größenzunahme von uterinen Leiomyomen. Die Diskrepanz dieser Ergebnisse liegt wahrscheinlich an den geringen Fallzahlen in unserer Studie.

Es ist bekannt, dass eine vermehrte Inzidenz postmenopausaler Blutungen sowie ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko unter Tamoxifentherapie besteht.

Patientinnen unter Tamoxifentherapie hatten auch in unserer Untersuchung signifikant häufiger postmenopausale Blutungen als die Patientinnen der Kontrollgruppe.

Wir fanden bei Patientinnen mit einer täglichen Tamoxifendosis von 30 mg signifikant früher postmenopausale Blutungen als bei Patientinnen mit einer Tamoxifendosis von 20 mg.

Eine der 92 mit Tamoxifen behandelten Patientinnen hatte ein Endometriumkarzinom entwickelt. Das Risiko für die Entstehung von Endometriumkarzinomen war in unserer Untersuchung, analog zu den in der Literatur angegebenen Werten, um den Faktor 3.5 gesteigert.

Sonographisch stellte sich der Uterus bei der Patientin mit Endometriumkarzinom vergrößert dar, das Endometrium war hoch aufgebaut, schlecht vom Myometrium abgrenzbar und zeigte sonomorphologische Auffälligkeiten. Histologisch zeigte sich ein Endometriumkarzinom von mittlerem Malignitätsgrad im Stadium FIGO I. Auch die in der Literatur beschriebenen Endometriumkarzinome unter Tamoxifentherapie waren hauptsächlich von niedrigem Grading und Staging. Daher kann man davon ausgehen, dass die durch Tamoxifen induzierten Endometriumkarzinome potentiell kurable Malignome sind. In unserer Untersuchung, wie auch von anderen Autoren beschrieben, zeigte sich, dass neben der Dauer der Tamoxifenexposition auch das Lebensalter der Patientin für das Entstehungsrisiko eines Endometriumkarzinoms unter Tamoxifentherapie von erheblicher Bedeutung ist.

Zusammenfassend ergibt sich unter Tamoxifentherapie eine Steigerung des Risikos für die Entstehung von Endometriumkarzinomen und eine signifikante Erhöhung von postmenopausalen Blutungen.

Zumeist beobachtet man sowohl bei symptomatischen wie auch bei asymptomatischen Patientinnen unter Tamoxifentherapie eine Häufung sonographisch auffälliger Befunde, die jedoch ein histopathologisches Korrelat vermissen lassen. Es resultiert eine erhebliche Anzahl unnötiger invasiver Eingriffe, da unklar ist, welche tatsächliche Bedeutung sonographische Veränderungen des Endometriums oder dopplersonographische Blutflussveränderungen unter Tamoxifentherapie haben und welche Konsequenz aus

sonographischen Auffälligkeiten bei asymptomatischen Patientinnen ergriffen werden sollte.

Aufgrund der geringen Spezifität stellen sowohl B- Bild- als auch Dopplersonographie nicht das optimale Verfahren zur Überwachung des Endometriums unter Tamoxifentherapie und zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms dar.

Zur Evaluation der tatsächlichen Risikosituation bei asymptomatischen Patientinnen mit sonographischen Auffälligkeiten unter Tamoxifentherapie könnten daher andere diagnostische Maßnahmen, wie z. B. die ambulante Hysteroskopie Bedeutung erlangen.

Wegweisend für die Früherkennung des Endometriumkarzinoms ist weiterhin, auch unter Tamoxifentherapie, die postmenopausale Blutung, welche sich oft frühzeitig manifestiert. Postmenopausale Blutungen sollten umgehend histologisch abgeklärt werden um Endometriumkarzinome in einem frühen und potentiell kurablen Stadium zu erfassen.

## 6 Literaturverzeichnis, chronologisch

- 1 Goldstein SR.: The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec; 949:237-42.
- 2 Jordan VC.: Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *PRR*, 1999. 31-39.
- 3 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 749-797.
- 4 Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG.: Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol.* 2001 May; 97(5 Pt 2):855-66.
- 5 Cano A, Hermenegildo C.: The endometrial effects of SERMs. *Hum Reprod Update.* 2000 May-Jun; 6(3):244-54.
- 6 Daniel Y, Inbar M, Bar-Am A, Peyser MR, Lessing JB.: The effects of tamoxifen treatment on the endometrium. *Fertil Steril.* 1996 Jun; 65(6):1083-9.
- 7 Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998 May 16; 351(9114):1451-67.
- 8 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Sep 16; 90(18):1371-88.
- 9 Costantino JP, Vogel VG.: Results and implications of the Royal Marsden and other tamoxifen chemoprevention trials: an alternative view. *Clin Breast Cancer.* 2001 Apr; 2(1):41-6.
- 10 Astra Zeneca: Fachinformation Nolvadex
- 11 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 94
- 12 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 761



- 13 Kavak ZN, Binoz S, Ceyhan N, Pekin S.: The effect of tamoxifen on the endometrium, serum lipids and hypothalamus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Jul; 79(7):604-7.
- 14 Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop PG, Jordan VC.: Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res.* 1988 Feb 15; 48(4):812-5.
- 15 Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R.: Estrogen-like effects of tamoxifen on human endometrial carcinoma transplanted into nude mice. *Cancer Res.* 1984 Sep; 44(9):4006-1
- 16 Sakakibara K, Kan NC, Satyaswaroop PG.: Both 17 beta-estradiol and tamoxifen induce c-fos messenger ribonucleic acid expression in human endometrial carcinoma grown in nude mice. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jan; 166(1 Pt 1):206-12.
- 17 Rivera-Gonzalez R, Petersen DN, Tkalcovic G, Thompson DD, Brown TA.: Estrogen-induced genes in the uterus of ovariectomized rats and their regulation by droloxifene and tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998 Jan; 64(1-2):13-24.
- 18 Karlsson S, Iatropoulos MJ, Williams GM, Kangas L, Nieminen L.: The proliferation in uterine compartments of intact rats of two different strains exposed to high doses of tamoxifen or toremifene. *Toxicol Pathol.* 1998 Nov-Dec; 26(6):759-68.
- 19 Carthew P, Edwards RE, Nolan BM, Tucker MJ, Smith LL.: Compartmentalized uterotrophic effects of tamoxifen, toremifene, and estradiol in the ovariectomized Wistar (Han) rat. *Toxicol Sci.* 1999 Apr; 48(2):197-205.
- 20 Elkas J, Gray K, Howard L, Petit N, Pohl J, Armstrong A.: The effects of tamoxifen on endometrial insulin-like growth factor-1 expression. *Obstet Gynecol.* 1998 Jan; 91(1):45-50.
- 21 Cohen I, Shapira J, Altaras M, Cordoba M, Rosen D, Beyth Y.: Endometrial decidual changes in a postmenopausal woman treated with tamoxifen and megestrol acetate. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Sep; 99(9):773-4.
- 22 Ferrazzi E, Cartei G, Mattarazzo R, Fiorentino M.: Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *Br Med J.* 1977 May 21; 1(6072):1351-2.
- 23 Kommos F, Karck U, Prompeler H, Pfisterer J, Kirkpatrick CJ.: Steroid receptor expression in endometria from women treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 1998 Aug; 70(2):188-91.

- 24 Ford MR, Turner MJ, Wood C, Soutter WP.: Endometriosis developing during tamoxifen therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 May; 158(5):1119
- 25 Boudouris O, Ferrand S, Guillet JL, Madelenat P.: Paradoxical effects of tamoxifen on the woman's uterus. Apropos of 7 cases of myoma that appeared while under anti-estrogen treatment *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1989; 18(3):372-8.
- 26 Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Doren M, Rydh W, Rudenstam G, Granberg S.: The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet.* 2000 Apr; 263(4):170-7.
- 27 Cohen I, Azaria R, Bernheim J, Shapira J, Beyth Y.: Risk factors of endometrial polyps resected from postmenopausal patients with breast carcinoma treated with tamoxifen. *Cancer.* 2001 Sep 1; 92(5):1151-5.
- 28 Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, Di Loreto C, Cataldi P, Mozzanega B.: Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001 Dec; 75(3):257-62.
- 29 Neven P, Vernaeve H.: Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf.* 2000 Jan; 22(1):1-11.
- 30 Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D.: Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensivemonitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Feb 10; 101(1):58-63.
- 31 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: *Diseases of the breast.* 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 616.
- 32 IARC on tamoxifen: *Environ Health Perspect.* 1996 Jul; 104(7):688.
- 33 Cardosi RJ, Fiorica JV.: Surveillance of the endometrium in tamoxifen treated women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000 Feb; 12(1):27-31.
- 34 Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall LE, Goldstein SR.: The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan; 11(1):48-53.
- 35 Schmidt D, Horn LC.: Precancerous lesion of the endometrium and endometrial morphology in patients with tamoxifen therapy. *Zentralbl Gynakol.* 2002 Jan; 124

- 36 Powles TJ, Bourne T, Athanasiou S, Chang J, Grubock K, Ashley S, Oakes L, Tidy A, Davey J, Viggers J, Humphries S, Collins W.: The effects of norethisterone on endometrial abnormalities identified by transvaginal ultrasound screening of healthy post-menopausal women on tamoxifen or placebo. *Br J Cancer*. 1998 Jul; 78(2):272-5.
- 37 Li D, Dragan Y, Jordan VC, Wang M, Pitot HC.: Effects of chronic administration of tamoxifen and toremifene on DNA adducts in rat liver, kidney, and uterus. *Cancer Res*. 1997 Apr 15; 57(8):1438-41.
- 38 Bigsby RM, Li A.: Differentially regulated immediate early genes in the rat uterus. *Endocrinology*. 1994 Apr; 134(4):1820-6.
- 39 Neis KJ, Brandner P, Schlenker M.: Tamoxifen-induced hyperplasia of the endometrium. *Contrib Gynecol Obstet*. 2000; 20:60-8.
- 40 Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM.: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Apr 6; 86(7):527-37.
- 41 Jordan VC.: Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *PRR*, 1999. 117-125.
- 42 Bamberger AM, Kleinkauf-Houcken A, Bamberger CM, Loning T.: Molecular and clinical endocrinology of the endometrium *Pathologe*. 1999Jan; 20(1):50-55.
- 43 Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T.: Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol*. 1993 May;81(5 ( Pt 1)):660-4.
- 44 Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, Yigael D, Beyth Y.: Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1994 Feb; 52(2):185-90.
- 45 Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, Yigael D, Beyth Y.: Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*. 1994 Feb; 52(2):185-90.
- 46 Ascher SM, Imaoka I, Lage JM.: Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology*. 2000 Jan; 214(1):29-38.
- 47 Osborne CK.: Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998 Nov 26; 339(22):1609-18.

- 48 van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeney LA, Gimbrere CH, Otter R, Schouten LJ, Damhuis RA, Bontenbal M, Diepenhorst FW, et al.: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*. 1994 Feb 19; 343(8895):448-52.
- 49 Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT.: Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *Natl Cancer Inst*. 1991 Jul 17; 83(14):1013-7.
- 50 Uziely B, Lewin A, Brufman G, Dorembus D, Mor-Yosef S.: The effect of tamoxifen on the endometrium. *Breast Cancer Res Treat*. 1993; 26(1):101-5.
- 51 Fornander T, Rutqvist LE. : Adjuvant tamoxifen and second cancers. *Lancet*. 1989 Mar 18; 1(8638):616
- 52 Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N, et al.: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989 Jan 21; 1(8630):117-20.
- 53 Curtis RE, Boice JD Jr, Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF Jr.: Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Jun 19; 88(12):832-4.
- 54 ACOG committee opinion: Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 May; 53(2):197-9.
- 55 Schmidt-Matthiesen, Bastert, Wallwiener: *Gynäkologische Onkologie*. Schattauer-Verlag, 7. Auflage. S.57-72
- 56 Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S.: The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1991 Apr; 41(1):1-16.
- 57 Southcott BM.: Carcinoma of the endometrium. *Drugs*. 2001; 61(10):1395-405.
- 58 Göretzlehner, Lauritzen: *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. DeGruyter- Verlag, 1. Auflage 1991. S.342-342.
- 59 Levi F, la Vecchia C, Decarli A.: Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987 Jul; 23(7):1025-9.
- 60 Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, Caputo T, Richart R, Jacobson H, Greenwald P.: Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. *Cancer*. 1987 May 1; 59(9):1665-9.

- 61 Stockwell HG, Lyman GH.: Cigarette smoking and the risk of female Reproductive cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Jul; 157(1):35-40.
- 62 Franks AL, Kendrick JS, Tyler CW Jr.: Postmenopausal smoking, Estrogen replacement therapy, and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Jan; 156(1):20-3.
- 63 Merrill JA.: Management of postmenopausal bleeding. *Clin Obstet Gynecol.* 1981 Mar; 24(1):285-99.
- 64 Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K.: Transvaginal gray-scale and Doppler ultrasound examinations of the uterus and ovaries in healthy postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Aug; 6(2):81-90.
- 65 Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Wellek S.: Sonographic size of uterus and ovaries in pre- and postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Jan; 7(1):38-42.
- 66 Schoenfeld A, Levavi H, Hirsch M, Pardo J, Ovadia J.: Transvaginal sonography in postmenopausal women. *J Clin Ultrasound.* 1990 May; 18(4):350-8.
- 67 Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E.: Imaging the endometrium: disease and normal variants. *Radiographics.* 2001 Nov-Dec; 21(6):1409-24.
- 68 Bree R. L.: *Ultrasound of The endometrium; Abdom. imaging* 22:557-568(1997)
- 69 Lissner J., Fink U.: *Radiologie I, Enke Verlag, 4. Auflage, S. 101-103.*
- 70 Sohn C., Holzgreve W.: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme- Verlag Stuttgart New York (1993): 130-139.*
- 71 Draper, N.R. und Smith, H.: *Applied Regression Analysis, 2<sup>nd</sup> Ed. John Wiley, New York 1981*
- 72 Sananes S, Khairallah T, Touboul E, Salat-Baroux J, Uzan S.: Surveillance of patients treated with tamoxifen. *Presse Med.* 1996 Mar 23; 25(10):499-502.
- 73 Jackson J, Miller WR, Dixon JM.: Safety issues surrounding the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2003 Jan; 2(1):73-86.

- 74 Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B.: Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer*. 2003 Aug; 39(12):1684-9.
- 75 Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group.: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 22; 359(9324):2131-9.
- 76 The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. Powles TJ, Jones AL, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Treleavan J, Cosgrove D, Nash AG, Sacks N, Baum M, et al.: *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 31(1):73-82.
- 77 Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S.: Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*. 1994 May 28; 343(8909):1318-21.
- 78 Achiron R, Grisaru D, Golan-Porat N, Lipitz S.: Tamoxifen and the uterus: old drug tested by new modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 May; 7(5):374-8.
- 79 Bese T, Kosebay D, Demirkiran F, Arvas M, Bese N, Mandel N.: Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Aug; 67(2):157-62.
- 80 Paschopoulos M, Kontostolis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Paraskevaidis E.: The use of transvaginal sonography and vaginoscopic hysteroscopy in women on tamoxifen. *JSLs*. 2001 Jul-Sep; 5(3):211-4.
- 81 Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C.: Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Dec; 6(6):435-42.
- 82 Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, Romanini C.: Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997 May; 4(3):331-9.

- 83 Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Nachtigall LE, Snyder J, Goldstein SR.: Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. *J Ultrasound Med.* 1998 Nov; 17(11):699-703.
- 84 Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, Kundt G, Friese K.: Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15; 18(20):3464-70.
- 85 Nahari C, Tepper R, Beyth Y, Flex D, Figer A, Cohen I.: Long-term transvaginal ultrasonographic endometrial follow-up in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 1999 Aug; 74(2):222-6
- 86 Friedrich M, Villena-Heinsen C, Mink D, Endres V, Reitnauer K, Schmidt W.: Ultrasonography of the endometrium and endometrial pathology under tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19 (6):536-40.
- 87 Burkart C, Wight E, Pok J, Kernen B, Traber M, Haller U, Bajka M.: Ultrasound endometrium follow-up during tamoxifen treatment: Really not reliable or useful after all? *Ultraschall Med.* 2001 Jun; 22(3):136-42.
- 88 Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Pacini P, Muraca MG.: Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 1996 Mar; 60(3):409-11.
- 89 Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR.: Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Mar; 168(3):657-61.
- 90 Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM.: Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol.* 1999 Jul; 17(7):2050-4.
- 91 De Muylder X, Neven P, De Somer M, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E.: Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991 Oct; 36(2):127-30.
- 92 Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P.: Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol.* 1999 Jun; 93(6):1004-8.

- 93 Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, Zalel Y, Figer A, Yigael D, Beyth Y.: Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol.* 1996 Apr; 15(2):152-7.
- 94 Cohen I, Perel E, Tepper R, Flex D, Figer A, Shapira J, Altaras MM, Fishman A, Bernheim J, Cordoba M, Yigael D, Beyth Y.: Dose-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 Feb; 53(3):255-62.
- 95 Decensi A, Fontana V, Bruno S, Gustavino C, Gatteschi B, Costa A.: Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):434-40.
- 96 Colacurci N, De Seta L, De Franciscis P, Mele D, Fortunato N, Cassese S.: Tamoxifen effects on endometrium. *Panminerva Med.* 2000 Mar; 42(1):45-7.
- 97 Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S.: Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jan; 174(1 Pt 1):141-4.
- 98 Cohen I, Potlog-Nahari C, Shapira J, Yigael D, Tepper R.: Simple ovarian cysts in postmenopausal patients with breast carcinoma treated with tamoxifen: long-term follow-up. *Radiology.* 2003 Jun; 227(3):844-8. Epub 2003 May 01.
- 99 Fotiou S, Tserkezoglou A, Hadjieleftheriou G, Apostolikas N, Karydas I, Stravolemos K.: Tamoxifen associated uterine pathology in breast cancer patients with abnormal bleeding. *Anticancer Res.* 1998 Jan-Feb; 18(1B):625-9.
- 100 Varras M, Polyzos D, Akrivis Ch. : Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003; 24(3-4):258-68.
- 101 Osmers R, Volksen M, Schauer A.: Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet.* 1990 Jun 30; 335(8705): 1569-71.
- 102 Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S.: Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 May; 7(5):322-7.



- 103 Wolman I, Sagi J, Ginat S, Jaffa AJ, Hartoov J, Jedwab G.:  
The sensitivity and specificity of vaginal sonography in detecting  
endometrial abnormalities in women with postmenopausal bleeding.  
*J Clin Ultrasound*. 1996 Feb; 24(2):79-82.
- 104 Seelbach-Gobel B, Rempfen A, Kristen P.: Transvaginal ultrasound of  
the endometrium in postmenopause. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1995  
Feb; 55(2):59-64.
- 105 Volgger B, Alge A, Windbichler G, Zeimet AG, Muller-Holzner E, Marth  
C.: Ultrasound morphologic evaluation of the postmenopausal  
endometrium. A prospective study. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*.  
1996; 36(1):21-8.
- 106 Pertl B, Lahousen M, Pieber D, Heydarfadai HJ, Giuliani A.:  
Value of ultrasound in early detection of endometrial carcinoma. *Gynakol  
Geburtshilfliche Rundsch*. 1996; 36(1):14-20.
- 107 Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA, Galan MJ.:  
Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler  
sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened  
endometrium.  
*Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Jun; 21(6):583-8.
- 108 Arslan M, Erdem A, Erdem M, Yazici G, Himmetoglu O, Gursoy R.:  
Transvaginal color Doppler ultrasonography for prediction of pre-  
cancerous endometrial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 Mar;  
80(3):299-306.
- 109 Lehotska V, Svec J, Durkovsky A, Suhajdova A, Sevcikova L.:  
The Relevance of the Doppler flowmetry in the diagnosis of pathological  
alterations in the post- menopausal endometrium.  
*Neoplasma*. 1999; 46(4):253-6.
- 110 Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Horovitz A, Frenkel Y,  
Mashiach S.: Changes mimicking endometrial neoplasia in  
postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a  
transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Aug;  
6(2):116-20.
- 111 Flam F, Almstrom H, Hellstrom AC, Moberger B.: Value of uterine  
artery Doppler in endometrial cancer. *Acta Oncol*. 1995; 34(6):779-82.
- 112 Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K.: Endometrial thickness and  
Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of  
endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a  
comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep; 171(3):722-8.

- 113 Sheth S, Hamper UM, McCollum ME, Caskey CI, Rosenshein NB, Kurman RJ.: Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant causes of endometrial thickening? *Radiology*. 1995 Jun; 195(3):661-5.
- 114 Weigel M, Friese K, Strittmatter HJ, Melchert F.: Measuring the thickness -is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Aug; 6(2):97-102.

## Literaturverzeichnis, alphabetisch

- 78 Achiron R, Grisaru D, Golan-Porat N, Lipitz S.: Tamoxifen and the uterus: old drug tested by new modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 May; 7(5):374-8.
- 110 Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Horovitz A, Frenkel Y, Mashiach S.: Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Aug; 6(2):116-20.
- 54 ACOG committee opinion: Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996 May; 53(2):197-9.
- 107 Alcazar JL, Castillo G, Minguez JA, Galan MJ.: Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jun; 21(6):583-8.
- 49 Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT.: Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *Natl Cancer Inst.* 1991 Jul 17; 83(14):1013-7.
- 108 Arslan M, Erdem A, Erdem M, Yazici G, Himmetoglu O, Gursoy R.: Transvaginal color Doppler ultrasonography for prediction of pre-cancerous endometrial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Mar; 80(3):299-306.
- 46 Ascher SM, Imaoka I, Lage JM.: Tamoxifen-induced uterine abnormalities: the role of imaging. *Radiology.* 2000 Jan; 214(1):29-38.
- 10 Astra Zeneca: Fachinformation Nolvadex
- 42 Bamberger AM, Kleinkauf-Houcken A, Bamberger CM, Loning T.: Molecular and clinical endocrinology of the endometrium *Pathologe.* 1999 Jan; 20(1):50-55.
- 75 Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group.: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002 Jun 22; 359(9324):2131-9.

- 79 Bese T, Kosebay D, Demirkiran F, Arvas M, Bese N, Mandel N.: Ultrasonographic appearance of endometrium in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Aug; 67(2):157-62.
- 38 Bigsby RM, Li A.: Differentially regulated immediate early genes in the rat uterus. *Endocrinology.* 1994 Apr; 134(4):1820-6.
- 25 Boudouris O, Ferrand S, Guillet JL, Madelenat P.: Paradoxical effects of tamoxifen on the woman's uterus. Apropos of 7 cases of myoma that appeared while under anti-estrogen treatment *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1989; 18(3):372-8.
- 7 Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998 May 16; 351(9114):1451-67.
- 68 Bree R. L.: Ultrasound of The endometrium; *Abdom. imaging* 22:557-568(1997)
- 87 Burkart C, Wight E, Pok J, Kern B, Traber M, Haller U, Bajka M.: Ultrasound endometrium follow-up during tamoxifen treatment: Really not reliable or useful after all? *Ultraschall Med.* 2001 Jun; 22(3):136-42.
- 5 Cano A, Hermenegildo C.: The endometrial effects of SERMs. *Hum Reprod Update.* 2000 May-Jun; 6(3):244-54.
- 33 Cardosi RJ, Fiorica JV.: Surveillance of the endometrium in tamoxifen treated women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000 Feb; 12(1):27-31.
- 19 Carthew P, Edwards RE, Nolan BM, Tucker MJ, Smith LL.: Compartmentalized uterotrophic effects of tamoxifen, toremifene, and estradiol in the ovariectomized Wistar (Han) rat. *Toxicol Sci.* 1999 Apr; 48(2):197-205.
- 88 Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Grazzini G, Pacini P, Muraca MG.: Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 1996 Mar; 60(3):409-11.
- 93 Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, Zalel Y, Figer A, Yigael D, Beyth Y.: Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol.* 1996 Apr; 15(2):152-7.
- 27 Cohen I, Azaria R, Bernheim J, Shapira J, Beyth Y.: Risk factors of endometrial polyps resected from postmenopausal patients with breast carcinoma treated with tamoxifen. *Cancer.* 2001 Sep 1; 92(5):1151-5.

- 94 Cohen I, Perel E, Tepper R, Flex D, Figer A, Shapira J, Altaras MM, Fishman A, Bernheim J, Cordoba M, Yigael D, Beyth Y.: Dose-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 Feb; 53(3):255-62.
- 98 Cohen I, Potlog-Nahari C, Shapira J, Yigael D, Tepper R.: Simple ovarian cysts in postmenopausal patients with breast carcinoma treated with tamoxifen: long-term follow-up. *Radiology.* 2003 Jun; 227(3):844-8. Epub 2003 May 01.
- 44 Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, Yigael D, Beyth Y.: Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 1994 Feb; 52(2):185-90.
- 45 Cohen I, Rosen DJ, Shapira J, Cordoba M, Gilboa S, Altaras MM, Yigael D, Beyth Y.: Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 1994 Feb; 52(2):185-90.
- 21 Cohen I, Shapira J, Altaras M, Cordoba M, Rosen D, Beyth Y.: Endometrial decidual changes in a postmenopausal woman treated with tamoxifen and megestrol acetate. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Sep; 99(9):773-4.
- 96 Colacurci N, De Seta L, De Franciscis P, Mele D, Fortunato N, Cassese S.: Tamoxifen effects on endometrium. *Panminerva Med.* 2000 Mar; 42(1):45-7.
- 9 Costantino JP, Vogel VG.: Results and implications of the Royal Marsden and other tamoxifen chemoprevention trials: an alternative view. *Clin Breast Cancer.* 2001 Apr; 2(1):41-6.
- 53 Curtis RE, Boice JD Jr, Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF Jr.: Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Jun 19; 88(12):832-4.
- 26 Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Doren M, Rydh W, Rudenstam G, Granberg S.: The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet.* 2000 Apr; 263(4):170-7.
- 6 Daniel Y, Inbar M, Bar-Am A, Peyser MR, Lessing JB.: The effects of tamoxifen treatment on the endometrium. *Fertil Steril.* 1996 Jun; 65(6):1083-9.
- 91 De Muylder X, Neven P, De Somer M, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E.: Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991 Oct; 36(2):127-30.

- 95 Decensi A, Fontana V, Bruno S, Gustavino C, Gatteschi B, Costa A.: Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):434-40.
- 71 Draper, N.R. und Smith, H.: *Applied Regression Analysis*, 2<sup>nd</sup> Ed. John Wiley, New York 1981
- 20 Elkas J, Gray K, Howard L, Petit N, Pohl J, Armstrong A.: The effects of tamoxifen on endometrial insulin-like growth factor-1 expression. *Obstet Gynecol*. 1998 Jan; 91(1):45-50.
- 81 Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C.: Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Dec; 6(6):435-42.
- 22 Ferrazzi E, Cartei G, Mattarazzo R, Fiorentino M.: Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *Br Med J*. 1977 May 21; 1(6072):1351-2.
- 40 Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM.: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Apr 6; 86(7):527-37.
- 8 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Sep 16; 90(18):1371-88.
- 111 Flam F, Almstrom H, Hellstrom AC, Moberger B.: Value of uterine artery Doppler in endometrial cancer. *Acta Oncol*. 1995; 34(6):779-82.
- 24 Ford MR, Turner MJ, Wood C, Soutter WP.: Endometriosis developing during tamoxifen therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 May; 158(5):1119
- 52 Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N, et al.: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989 Jan 21; 1(8630):117-20.
- 51 Fornander T, Rutqvist LE. : Adjuvant tamoxifen and second cancers. *Lancet*. 1989 Mar 18; 1(8638):616.

- 99 Fotiou S, Tserkezoglou A, Hadjieleftheriou G, Apostolikas N, Karydas I, Stravolemos K.: Tamoxifen associated uterine pathology in breast cancer patients with abnormal bleeding. *Anticancer Res.* 1998 Jan-Feb; 18(1B):625-9.
- 92 Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P.: Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol.* 1999 Jun; 93(6):1004-8.
- 62 Franks AL, Kendrick JS, Tyler CW Jr.: Postmenopausal smoking, Estrogen replacement therapy, and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Jan; 156(1):20-3.
- 86 Friedrich M, Villena-Heinsen C, Mink D, Endres V, Reitnauer K, Schmidt W.: Ultrasonography of the endometrium and endometrial pathology under tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19 (6):536-40.
- 84 Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, Kundt G, Friese K.: Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15; 18(20):3464-70.
- 1 Goldstein SR.: The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec; 949:237-42.
- 58 Göretzlehner, Lauritzen:Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. De Gruyter- Verlag, 1. Auflage 1991. S.342-342.
- 14 Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop PG, Jordan VC.: Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res.* 1988 Feb 15; 48(4):812-5.
- 102 Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S.: Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 May; 7(5):322-7.
- 89 Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR.: Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Mar; 168(3):657-61.
- 12 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams& Wilkins, 2000. 761.

- 31 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams& Wilkins, 2000. 616.
- 4 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams& Wilkins, 2000. 749-797.
- 11 Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK.: Diseases of the breast. 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Williams& Wilkins, 2000. 94
- 32 IARC on tamoxifen: Environ Health Perspect. 1996 Jul; 104(7):688.
- 73 Jackson J, Miller WR, Dixon JM.: Safety issues surrounding the use of aromatase inhibitors in breast cancer. Expert Opin Drug Saf. 2003 Jan; 2(1):73-86.
- 2 Jordan VC.: Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. PRR, 1999. 31-39.
- 41 Jordan VC.: Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. PRR, 1999. 117-125.
- 18 Karlsson S, Iatropoulos MJ, Williams GM, Kangas L, Nieminen L.: The proliferation in uterine compartments of intact rats of two different strains exposed to high doses of tamoxifen or toremifene. Toxicol Pathol. 1998 Nov-Dec; 26(6):759-68.
- 13 Kavak ZN, Binoz S, Ceyhan N, Pekin S.: The effect of tamoxifen on the endometrium, serum lipids and hypothalamus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Jul; 79(7):604-7.
- 77 Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S.: Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. Lancet. 1994 May 28; 343(8909):1318-21.
- 23 Kommos F, Karck U, Prompeler H, Pfisterer J, Kirkpatrick CJ.: Steroid receptor expression in endometria from women treated with tamoxifen. Gynecol Oncol. 1998 Aug; 70(2):188-91.
- 43 Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T.: Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. Obstet Gynecol. 1993 May; 81(5 ( Pt 1)):660-4.
- 60 Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, Caputo T, Richart R, Jacobson H, Greenwald P.: Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. Cancer. 1987 May 1; 59(9):1665-9.



- 109 Lehotska V, Svec J, Durkovsky A, Suhajdova A, Sevcikova L.: The Relevance of the Doppler flowmetry in the diagnosis of pathological alterations in the post- menopausal endometrium. *Neoplasma*. 1999; 46(4):253-6.
- 59 Levi F, la Vecchia C, Decarli A.: Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987 Jul; 23(7):1025-9.
- 37 Li D, Dragan Y, Jordan VC, Wang M, Pitot HC.: Effects of chronic administration of tamoxifen and toremifene on DNA adducts in rat liver, kidney, and uterus. *Cancer Res*. 1997 Apr 15; 57(8):1438-41.
- 69 Lissner J., Fink U.: *Radiologie I*, Enke Verlag, 4. Auflage, S. 101-103.
- 90 Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM.: Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol*. 1999 Jul; 17(7):2050-4.
- 28 Marchesoni D, Driul L, Fabiani G, Di Loreto C, Cataldi P, Mozzanega B.: Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Dec; 75(3):257-62.
- 82 Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, Romanini C.: Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997 May; 4(3):331-9.
- 63 Merrill JA.: Management of postmenopausal bleeding. *Clin Obstet Gynecol*. 1981 Mar; 24(1):285-99.
- 65 Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Wellek S.: Sonographic size of uterus and ovaries in pre- and postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Jan; 7(1):38-42.
- 4 Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG.: Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol*. 2001 May; 97(5 Pt 2):855-66.
- 74 Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B.: Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer*. 2003 Aug; 39(12):1684-9.
- 85 Nahari C, Tepper R, Beyth Y, Flex D, Figer A, Cohen I.: Long-term transvaginal ultrasonographic endometrial follow-up in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol*. 1999 Aug; 74(2):222-6.

- 67 Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E.: Imaging the endometrium: disease and normal variants. *Radiographics*. 2001 Nov-Dec; 21(6):1409-24.
- 39 Neis KJ, Brandner P, Schlenker M.: Tamoxifen-induced hyperplasia of the endometrium. *Contrib Gynecol Obstet*. 2000; 20:60-8.
- 29 Neven P, Vernaev H.: Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf*. 2000 Jan; 22(1):1-11.
- 47 Osborne CK.: Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998 Nov 26; 339(22):1609-18.
- 101 Osmers R, Volksen M, Schauer A.: Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet*. 1990 Jun 30; 335(8705):1569-71.
- 56 Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S.: The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1991 Apr; 41(1):1-16.
- 80 Paschopoulos M, Kontostolis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Paraskevaidis E.: The use of transvaginal sonography and vaginoscopic hysteroscopy in women on tamoxifen. *JSLs*. 2001 Jul-Sep; 5(3):211-4.
- 106 Pertl B, Lahousen M, Pieber D, Heydarfadai HJ, Giuliani A.: Value of ultrasound in early detection of endometrial carcinoma. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1996; 36(1):14-20.
- 36 Powles TJ, Bourne T, Athanasiou S, Chang J, Grubock K, Ashley S, Oakes L, Tidy A, Davey J, Viggers J, Humphries S, Collins W.: The effects of norethisterone on endometrial abnormalities identified by transvaginal ultrasound screening of healthy post-menopausal women on tamoxifen or placebo. *Br J Cancer*. 1998 Jul; 78(2):272-5.
- 17 Rivera-Gonzalez R, Petersen DN, Tkalcevic G, Thompson DD, Brown TA.: Estrogen-induced genes in the uterus of ovariectomized rats and their regulation by droloxifene and tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1998 Jan; 64(1-2):13-24.
- 16 Sakakibara K, Kan NC, Satyaswaroop PG.: Both 17 beta-estradiol and tamoxifen induce c-fos messenger ribonucleic acid expression in human endometrial carcinoma grown in nude mice. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jan; 166(1 Pt 1):206-12.
- 72 Sananes S, Khairallah T, Touboul E, Salat-Baroux J, Uzan S.: Surveillance of patients treated with tamoxifen. *Presse Med*. 1996 Mar 23; 25(10):499-502.

- 15 Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R.: Estrogen-like effects of tamoxifen on human endometrial carcinoma transplanted into nude mice. *Cancer Res.* 1984 Sep;44(9):4006-1
- 35 Schmidt D, Horn LC.: Precancerous lesion of the endometrium and endometrial morphology in patients with tamoxifen therapy. *Zentralbl Gynakol.* 2002 Jan;124
- 55 Schmidt-Matthiesen, Bastert, Wallwiener: *Gynäkologische Onkologie.* Schattauer-Verlag, 7.Auflage. S.57-72
- 66 Schoenfeld A, Levavi H, Hirsch M, Pardo J, Ovadia J.: Transvaginal sonography in postmenopausal women. *J Clin Ultrasound.* 1990 May; 18(4):350-8.
- 83 Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Nachtigall LE, Snyder J, Goldstein SR.: Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. *J Ultrasound Med.* 1998 Nov; 17(11):699-703.
- 34 Schwartz LB, Snyder J, Horan C, Porges RF, Nachtigall LE, Goldstein SR.: The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan; 11(1):48-53.
- 104 Seelbach-Gobel B, Rempen A, Kristen P.: Transvaginal ultrasound of the endometrium in postmenopause. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1995 Feb; 55(2):59-64.
- 113 Sheth S, Hamper UM, McCollum ME, Caskey CI, Rosenshein NB, Kurman RJ.: Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant causes of endometrial thickening? *Radiology.* 1995 Jun; 195(3):661-5.
- 97 Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S.: Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jan; 174(1 Pt 1):141-4.
- 112 Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K.: Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Sep; 171(3):722-8.
- 64 Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K.: Transvaginal gray-scale and Doppler ultrasound examinations of the uterus and ovaries in healthy postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Aug; 6(2):81-90.

- 70 Sohn C., Holzgreve W.: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme- Verlag Stuttgart New York (1993): 130-139.
- 57 Southcott BM.: Carcinoma of the endometrium. *Drugs*. 2001; 61(10):1395-405.
- 61 Stockwell HG, Lyman GH.: Cigarette smoking and the risk of female Reproductive cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Jul; 157(1):35-40.
- 76 The Royal Marsden Hospital pilot tamoxifen chemoprevention trial. Powles TJ, Jones AL, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, Treleavan J, Cosgrove D, Nash AG, Sacks N, Baum M, et al.: *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 31(1):73-82.
- 50 Uziely B, Lewin A, Brufman G, Dorembus D, Mor-Yosef S.: The effect of tamoxifen on the endometrium. *Breast Cancer Res Treat*. 1993; 26(1):101-5.
- 48 van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeneij LA, Gimbrere CH, Otter R, Schouten LJ, Damhuis RA, Bontenbal M, Diepenhorst FW, et al.: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet*. 1994 Feb 19; 343(8895):448-52.
- 100 Varras M, Polyzos D, Akrivis Ch. : Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003; 24(3-4):258-68.
- 105 Volgger B, Alge A, Windbichler G, Zeimet AG, Muller-Holzner E, Marth C.: Ultrasound morphologic evaluation of the postmenopausal endometrium. A prospective study. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1996; 36(1):21-8.
- 30 Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D.: Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Feb 10; 101(1):58-63.
- 114 Weigel M, Friese K, Strittmatter HJ, Melchert F.: Measuring the thickness -is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 Aug; 6(2):97-102.
- 103 Wolman I, Sagi J, Ginat S, Jaffa AJ, Hartoov J, Jedwab G.: The sensitivity and specificity of vaginal sonography in detecting endometrial abnormalities in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound*. 1996 Feb; 24(2):79-82.

## **7 Danksagung**

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. A. Rempen für die freundliche Überlassung des Themas und für die Einführung in die Kenntnisse der Sonographie.

Herrn Privatdozent Dr. med. J. Huober danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit sowie für die Durchsicht meiner Dissertation.

Frau Dipl. Math. Dr. Imme Haubitz danke ich für die hilfsbereite Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.

Frau Dr. sc. hum. B. Pietsch- Breitfeld danke ich für die freundliche Beratung.

## 8 Lebenslauf

### Nicole Yvonne Winkler

#### Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 13. März 1971 in Würzburg  
 Familienstand: ledig

#### Schulausbildung:

1977-1981 Grundschule Würzburg-Lengfeld  
 1981-1990 Siebold-Gymnasium Würzburg

#### Hochschulstudium:

1990-1992 Studium der Romanistik, Anglistik und  
 Rechtswissenschaften  
 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

1993-2001 Studium der Humanmedizin  
 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

#### Prüfungen:

Mai 1990 Abitur  
 August 1995 Ärztliche Vorprüfung  
 März 1997 erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 September 1999 zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 08. Mai 2001 dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

#### Beruflicher Werdegang:

01.06.2001- 30.11.2002 Ärztin im Praktikum an der Universitätsklinik Tübingen  
 Fachbereich Gynäkologie und Geburtshilfe

01.12.02 - Assistenzärztin an der Universitätsklinik Tübingen  
 Fachbereich Radioonkologie