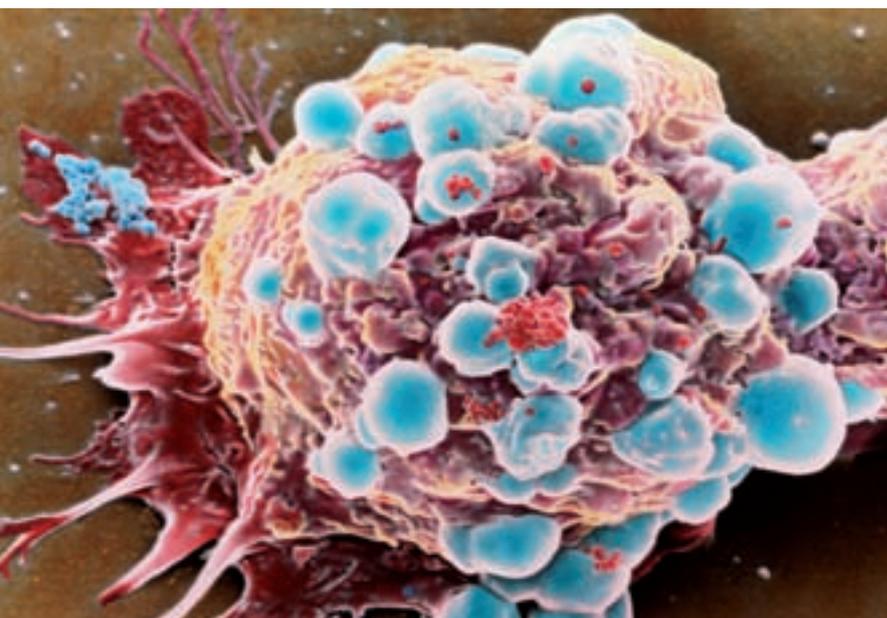


# Brustkrebs: Auf dem Weg zu einer personalisierten Therapie

## Molekulare Subtypen und »Wirtsfaktoren« entscheiden über Prognose und Therapie-Erfolg



Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und Todesursache bei Frauen. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass es sich dabei nicht um eine einzelne, immer gleich verlaufende Erkrankung handelt. Vielmehr geht man heute davon aus, dass Brustkrebs eine heterogene Erkrankung mit verschiedenen Subtypen darstellt. Sie lassen sich klinisch und molekular deutlich voneinander unterscheiden. Wichtiges Ziel der modernen Forschung und ihrer Methoden ist daher die Entwicklung einer individuellen Therapie für jede einzelne Patientin.

von Thomas Karn, Achim Rody, Eugen Ruckhäberle, Regine Gätje und Manfred Kaufmann

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Brustkrebszelle: Die verschiedenen Subtypen des Brustkrebses unterscheiden sich auf molekularer Ebene. Diese Unterschiede sind gemeinsam mit „Wirtsfaktoren“, also Eigenschaften des umgebenden normalen Gewebes, von entscheidender Bedeutung für Prognose und Therapie der Erkrankung.

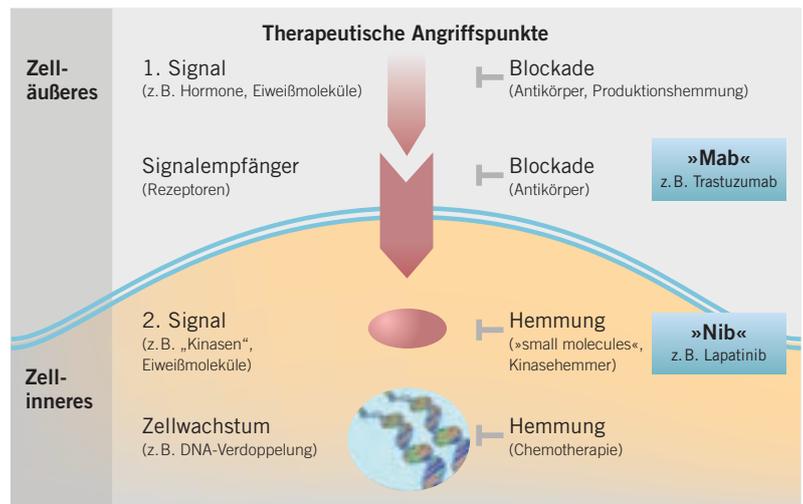
Als vor etwa einem Jahrzehnt die ersten genetischen Profile von Brustkrebspatientinnen erstellt wurden, konnten bereits verschiedene Subtypen von Brustkrebs deutlich voneinander unterschieden werden (die sogenannten »intrinsic subtypes«)<sup>1/</sup>. In der einfachsten Klassifikation unterscheidet man heute zwischen drei Subtypen, die durch An- oder Abwesenheit bestimmter Rezeptoren auf der Zelloberfläche und im Zellkern gekennzeichnet sind. ■ Schon kurz nach der Entdeckung der Subtypen stellten wir und andere Forschergruppen<sup>2/ 3/</sup> fest, dass Genomic Profiling es auch erlaubt, Aussagen über die Prognose von Brustkrebspatientinnen zu machen. Dies ist ein wichtiger erster Schritt hin zu einer individuell angepassten Therapie, denn die Angriffspunkte für Wirkstoffe sind abhängig vom molekularen Subtyp des Mammakarzinoms. Der »luminale« Subtyp besitzt im Zellkern Rezeptoren für die Hormone Östrogen und Progesteron, der HER2-Subtyp einen bestimmten Wachstumsfaktor-Rezeptor (human epidermal growth factor receptor 2) auf der Zelloberfläche. Alle diese Rezeptoren kann man durch Wirkstoffe gezielt blockieren und so das Wachstum des Tumors stoppen. Der »basal-like« Subtyp besitzt hingegen keine derartigen Rezeptoren und hat eine schlechte Prognose. Im Bereich der auf molekulare Ziele gerichteten Therapie (»targeted therapy«) sind bis heute die Fortschritte beim HER2-positiven Subtyp am deutlichsten zu erkennen.

### Fehler bei der Reifung von Drüsenzellen

Was könnte der Ursprung dieser unterschiedlichen Subtypen sein? Recht gut erklären lassen sich die verschiedenen Subtypen durch das Stammzell-Konzept der weiblichen Brustdrüse und die Theorie einer Reifungsblockade (»Maturation Arrest Theory«)<sup>4/</sup>. Man geht hierbei davon aus, dass eine mögliche Entartung (maligne Transformation) an verschiedenen Punkten der Reifung von Vorläuferzellen (Progenitorzellen) auftreten kann. Die entsprechenden Stamm- und Progenitorzellen sind dann in ihrer weiteren Differenzierung blockiert, und durch ihre fortgesetzte Verbreitung entsteht ein expandierender entarteter Zellklon. Abhängig vom spezifischen Differenzierungsgrad der Ausgangszelle entstehen hierbei verschiedenartige Tumortypen. Die ihnen innewohnenden, intrinsischen Eigenschaften spiegeln sich auch in einer unterschiedlichen Prognose und verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten wider. Dieses schon lange für die Bildung von Tumorerkrankungen des blutbildenden Systems (hämatologische Neoplasien) akzeptierte Modell wird in jüngerer Zeit auch für das Mammakarzinom angewendet.

Mammakarzinome entstehen meist aus den epithelialen Zellen des Drüsenkörpers der Brust. Epithelzellen kleiden das Gangsystem aus Drüsenlappen und Läppchen der Brust aus. Die Gänge (Ducti) bestehen aus einer äußeren (basalen) Schicht myoepithelialer Zellen und einer inneren (luminalen) Schicht hoch

2 Angriffspunkte der adjuvanten Therapie bei Mammakarzinomen. Unter »adjuvanter« Therapie versteht man eine zusätzliche, die chirurgische Operation ergänzende Therapie, zum Beispiel mit Medikamenten. Der Wandel in der Systemtherapie des Mammakarzinoms ist gekennzeichnet von neuen molekularbiologischen Erkenntnissen und der Entwicklung entsprechend zielgerichtet einzusetzender neuer Substanzen. Eine pharmakologische Beeinflussung richtet sich auf Signaltransduktionswege, die durch Rezeptor-Tyrosinkinasen wie HER2 vermittelt werden. Dazu existieren verschiedene Möglichkeiten: Monoklonale Antikörper richten sich gegen Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder deren Liganden (zum Beispiel Trastuzumab, Bevacizumab). Innerhalb der Zelle lässt sich die Signalweiterleitung der Rezeptoren durch »small molecules« (kleine inhibitorische Substanzen wie Lapatinib) hemmen. Schon länger als »targeted therapy« dienen die Ansatzpunkte der endokrinen Regulation. Zusätzlich bestehen Möglichkeiten einer zielgerichteten Hemmung von DNA-Reparatur-Mechanismen in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie.



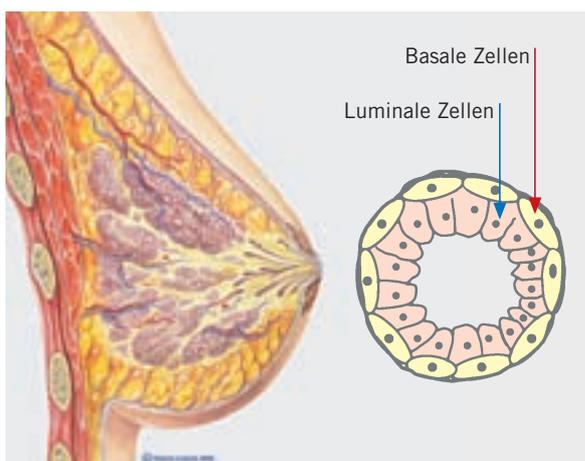
spezialisierten epithelialen Zellen. 4 Im Gegensatz zu anderen Organsystemen unterliegt die Brustdrüse der Frau während des Lebens zahlreichen Veränderungen. Bereits während der Embryonalentwicklung bildet sich ein Netzwerk aus verzweigten Gängen innerhalb des Fettgewebes. Unter der in der Pubertät einsetzenden hormonellen Stimulation kommt es zu einer Aussprossung der Gangsysteme. Während der Schwangerschaft wird eine weitere proliferationsbedingte massive Aussprossung der Ducti beobachtet. Da sich dieser Prozess in jeder nachfolgenden Schwangerschaft wiederholt, geht man davon aus, dass eine Stammzellpopulation existiert, die nach erfolgter Zellteilung die Fähigkeit zur weiteren Differenzierung besitzt. In aktuellen Arbeiten wurde ein solcher unreifer Zelltyp nachgewiesen. Nach Isolation besitzt er im Maus-Experiment die Fähigkeit, eine komplette Brustdrüse zu regenerieren.

Subtyp	»Luminal«	»HER2-subtype«	»Basal-like«
Merkmal:	Hormonrezeptor positiv	HER2-positiv	triple-negativ
Therapie:	Endokrin (Tamoxifen, Aromatase-Inhib.)	Anti-HER2 (Trastuzumab, Lapatinib)	Chemotherapie

Nach der »Maturation Arrest Theory« entstehen die verschiedenen Subtypen des Mammakarzinoms durch Entartung dieser verschiedenen Progenitorzellen. Der resultierende Tumortyp ist ein Abbild von der Differenzierungsstufe der Zelle, in der die Entartung auftrat. 5 Aufgrund der Unterschiede zwischen den Ausgangszellen wird auch verständlich, dass diese Subtypen ganz verschiedene Prognosen haben und unterschiedliche

6 Molekulare Subtypen bei Mammakarzinomen und darauf basierende zielgerichtete Therapien. Die einfachste Klassifikation unterscheidet zwischen dem Hormonrezeptor-positiven »luminalen« Subtyp, dem durch Expression des HER2-Rezeptors charakterisierten HER2-Subtyp sowie dem triple-negativen »basal-like« Brustkrebs, der weder eine Expression des HER2-Rezeptors noch der beiden Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteron-Rezeptor) aufweist.

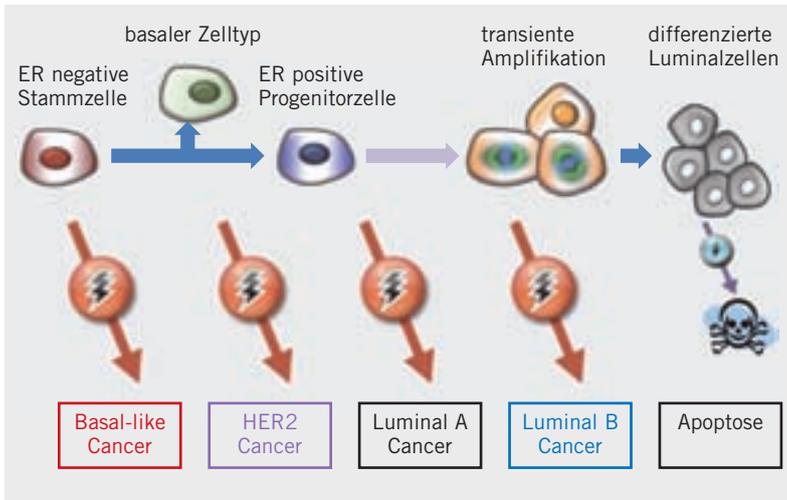
therapeutische Angriffsmöglichkeiten aufweisen. Hierbei besteht eine Tendenz, dass solche Karzinome, die in ihrer Differenzierung bereits weiter fortgeschritten sind, weniger aggressiv und besser kontrollierbar erscheinen. Molekulare und klinische Forschung erfordern deshalb ebenfalls nach Subtypen getrennte Analysen.



4 Aufbau der Brustdrüse. Die Brustdrüse (links) stellt ein verzweigtes Gangsystem aus Drüsenlappen und Läppchen dar, das von einem zweischichtigen Epithel ausgekleidet ist. Das Epithel der Gänge (Ducti) besteht aus einer inneren Schicht von »luminalen« Zellen und einer darunterliegenden Lage von »basalen« Zellen (rechts).

**Was »Wirtsfaktoren« über den Krankheitsverlauf verraten**

Ein Beispiel für die Notwendigkeit Subtyp-spezifischer Untersuchungen ist die Analyse sogenannter »Wirtsfaktoren«. Darunter versteht man bestimmte Eigenschaften des normalen Gewebes, das den Tumor umgibt oder durchsetzt (Tumorstroma), Zellen des Immunsystems sowie das Wechselspiel dieser Zellen mit den malignen Krebszellen. Diese Faktoren sind auch deswegen wichtig, weil verschiedene neuere Therapieformen nicht mehr auf die Karzinomzellen selbst zielen, sondern auf ihre Interaktion mit »Wirtsfaktoren«. Ein Beispiel ist die Blockade der Gefäßneubildung (Neoangiogenese) – und damit der Versorgung der Tumore. Obwohl Interaktionen von Tumor und Immunsystem schon lange bekannt sind und immer wieder diskutiert wurden, treten gerade sie in neuester Zeit wieder in den Fokus des Interesses. Es zeigt sich, dass sie bisher nur ansatzweise verstanden wurden. So ist zum Beispiel die Infiltration von Brustkrebstumoren mit Lymphozyten und anderen Immun-



## Vorhersagen über Krankheitsverlauf und Therapieerfolg

### Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren sollen Informationen darüber liefern, wie sich der Krankheitsverlauf entwickeln wird, und dadurch wichtige Hinweise über den möglichen Nutzen und die Risiken verschiedener Therapieformen geben. Über Gen-Signaturen konnte unsere Arbeitsgruppe als erste in Deutschland Brustkrebspatientinnen mit schlechter Prognose identifizieren.<sup>12/</sup>

### Prädiktive Faktoren

»Wird mir diese Therapie helfen, oder wäre eine andere besser?« Im Wettlauf gegen den Krebs würden betroffene Frauen wie auch behandelnde Ärzte viel darum geben, diese Frage schon vor Beginn der Therapie beantworten zu können. Prädiktive Faktoren haben das Ziel, das Ansprechen auf ganz bestimmte Therapeutika vorherzusagen zu können. Daher versuchen wir ebenfalls, Gen-Signaturen zu identifizieren, die sich als solche prädiktive Faktoren eignen.

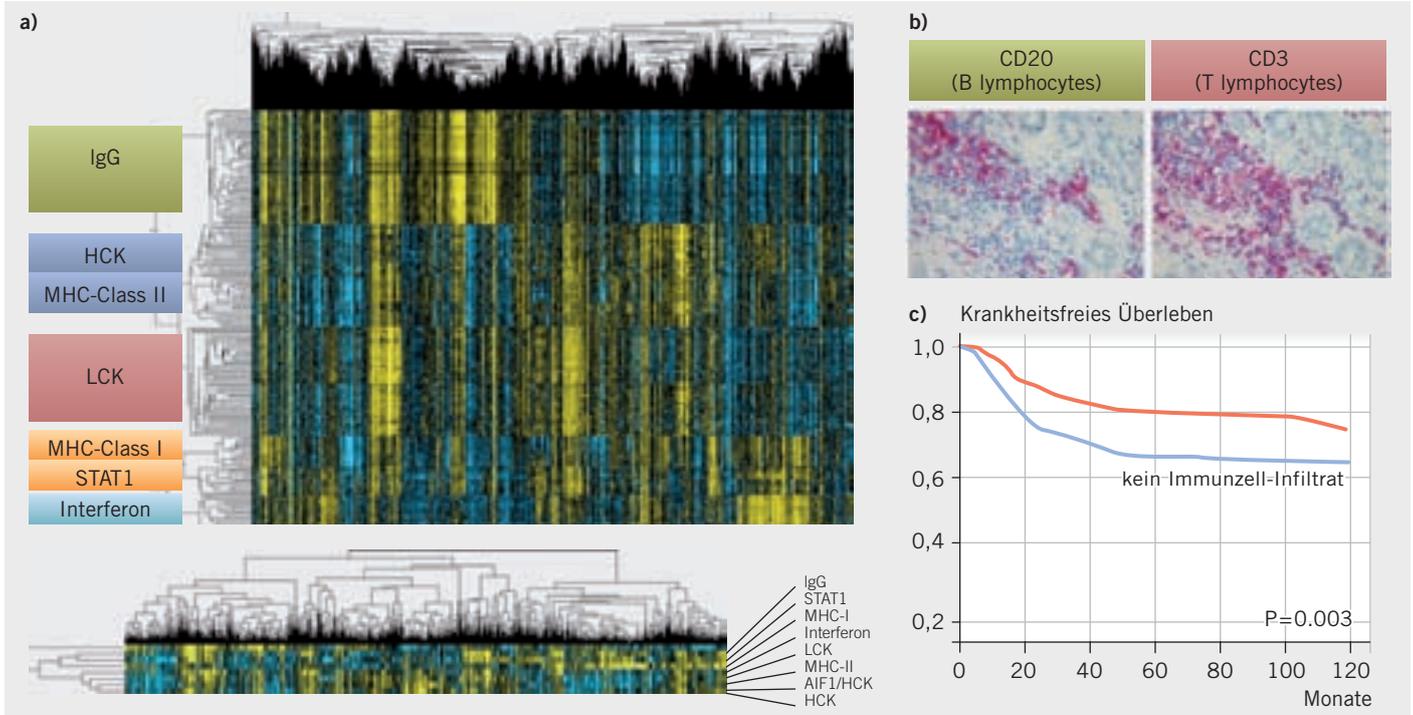
■ Nach der »Maturations Arrest Theory« entstehen verschiedene Subtypen von Brustkrebs durch Entartung unterschiedlicher Vorläuferzellen des normalen Reifungsprozesses.

zellen eine häufige Beobachtung, die oft als Abwehrreaktion des Immunsystems gegen den Tumor gedeutet wurde. Ihre Bedeutung bei Mammakarzinomen ist jedoch immer noch umstritten. Nur für wenige solcher Lymphozyten konnte eine Aktivierung gezeigt werden, und es gibt noch keinen definitiven Beweis dafür, dass diese Lymphozyten tatsächlich im Organismus Tumorzellen zerstören. Die Heterogenität der Brustkrebs-Subtypen kann hier eine Ursache für unklare und widersprüchliche Ergebnisse sein. Wir entwickelten daher eine Methode, den Anteil verschiedener Arten von Immunzellen in der Tumorgewebeprobe mittels spezieller Gen-Signaturen zu unterscheiden, und konnten nachweisen, dass die Infiltration mit T- und B-Lymphozyten in der Gruppe der Hormonrezeptor-negativen Karzinome eine große prognostische Relevanz besitzt. Sie erlaubt es sogar vorherzusagen, wie gut die Patientin auf eine Chemotherapie vor der Operation (neoadju-

vante Therapie) ansprechen wird<sup>15/</sup>. ■ Beim Hormonrezeptor-positiven »luminalen« Subtyp spielten diese Marker dahingegen keine Rolle.

### Aggressive Tumortypen besser verstehen

Als zweites Beispiel für eine Subtyp-spezifische Analyse berichten wir über den »triple-negativen« Brustkrebs (TNBC), der in therapeutischer Hinsicht eine besondere Herausforderung darstellt. Zum einen

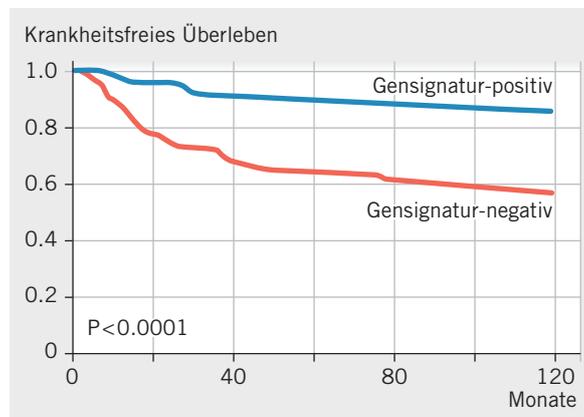
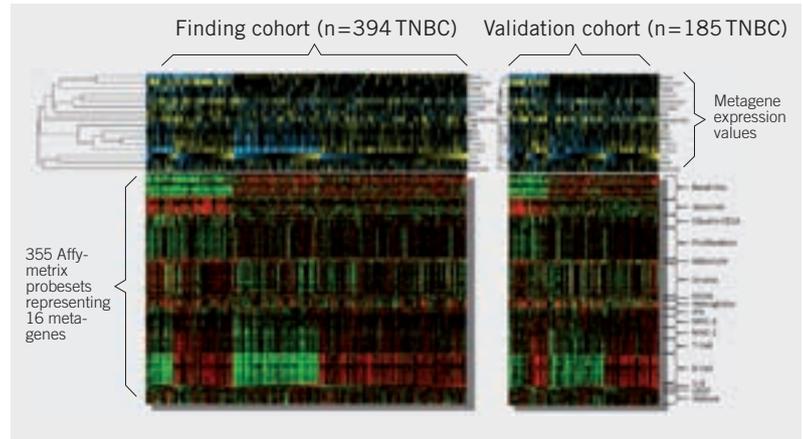


■ Untersuchung des Einflusses von Immunzellen als »Wirtsfaktoren« beim Mammakarzinom. a) Dargestellt ist das Ergebnis von Microarray-Analysen von mehr als 1000 Mammakarzinomen bezüglich ihrer Expression von Gen-Signaturen für verschiedene immunologische Zelltypen und Signalwege. b) Nachweis der tatsächlichen Präsenz der entsprechenden Immunzellen in den entsprechenden Tumorzellen durch immunhistochemische Färbungen mit spezifischen Antikörpern. c) Prognostische Bedeutung von Immunzellinfiltraten bei Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen.

Identifikation von prinzipiellen Phänotypen innerhalb der Gruppe der triple-negativen Mammakarzinome (TNBC). Die Abbildung zeigt das Ergebnis von Microarray-Analysen bei 579 triple-negativen Mammakarzinomen (horizontal angeordnet). Gemeinsam exprimierte Gengruppen, die im unteren Teil der Abbildung rechts bezeichnet sind, wurden zu sogenannten »Metagenen« (im oberen Teil der Abbildung) zusammengefasst. Aufgrund der Expression der Gene lassen sich verschiedene Phänotypen von Tumoren unterscheiden. Diese phänotypischen Eigenschaften lassen sich anschließend in Bezug auf ihre Bedeutung für die Prognose der Patientinnen untersuchen.

handelt es sich bei TNBC um einen äußerst aggressiven Tumortyp mit schlechter Prognose, zum anderen ist durch das Fehlen der Expression aller drei Rezeptor-Targets (sowohl der beiden Hormonrezeptoren ER und PR als auch HER2) keiner der üblichen zielgerichteten Angriffspunkte verfügbar, weder für eine Hormontherapie (endokriner Ansatz) noch für eine Anti-HER2-Therapie. Zum besseren Verständnis dieses Subtyps identifizierten wir mehr als 500 solche Karzinome aus einem gepoolten Microarray-Datensatz von 3500 Brustkrebstumoren. Microarrays sind Chips, mit denen die Aktivität sämtlicher Gene des Menschen parallel untersucht werden kann und so ein vollständiges Genexpressions-Profil des Tumors erstellt wird. Die Analyse dieses homogenen Kollektivs erlaubte es uns, die prinzipiellen molekularen Eigenschaften dieser Erkrankung zu identifizieren. Unsere Untersuchungen zeigten, dass bei TNBC verschiedene Faktoren für die Prognose der Patientinnen äußerst wichtig sind. Dazu zählen der Nachweis verschiedener Immunzellen (wie B-Zellen und T-Zellen), eine Subtypisierung aufgrund von Botenstoffen der Gefäßneubildung sowie von Entzündungsmerkmalen (inflammatorischen Merkmalen). Aufgrund dieser Daten gelang es uns durch Kombination von immunologischen und inflammatorischen Komponenten, die erste valide prognostische Gen-Signatur für das triple-negative Mammakarzinom zu entwickeln.<sup>16/</sup>

Dieser Test erlaubt es erstmals, solche Patientinnen mit TNBC, die dennoch eine gute Prognose besitzen, zu identifizieren und von jenen mit schlechter Prognose zu unterscheiden – eine essenzielle Information für die Entscheidungen zur weiteren Therapie. Aus der Literatur ist bekannt, dass eine enge Verbindung zwi-



Prognostische Bedeutung der neuen Gen-Signatur bei triple-negativem Brustkrebs (TNBC). Die Abbildung zeigt den Verlauf des krankheitsfreien Überlebens von Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, die aufgrund der neuen Gensignatur stratifiziert wurden. Patientinnen mit Tumoren, die sich durch eine Infiltration mit B-Zellen bei gleichzeitiger niedriger Expression von Interleukin-8 auszeichnen (Gensignatur-positiv), weisen einen deutlich besseren Krankheitsverlauf auf als Patientinnen, für die dies nicht gilt.

schen Entzündungsprozessen und der Gefäßbildung besteht, wobei das Immunsystem und seine Reaktion auf anwesende Tumorzellen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Entzündungszellen setzen viele Faktoren frei, die den Tumor beeinflussen können. Neben der Identifikation eines prognostischen Faktors können unsere Ergebnisse daher auch neue therapeutische Optionen eröffnen. Patientinnen, bei denen die Gen-Signatur des Tumors für eine geringe Anzahl an inflammatorischen Botenstoffen trotz Anwesenheit von Immunzellen im Tumor spricht, haben eine gute Prognose. Das deutet darauf hin, dass sich der Interleukin-8(IL-8)-Signalweg – ein zentraler Signalweg bei Entzündungsreaktionen – als potenzielles neues Tar-

Literatur

<sup>11/</sup> Perou C. M., Sørlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lønning P. E., Børresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. *Molecular portraits of human breast tumours* Nature, 2000 Aug; 406 (6797): 747–52.

<sup>12/</sup> Ahr A., Karn T., Solbach C., Seiter T., Strebhardt K., Holtrich U, Kaufmann M. *Identification of high risk breast-cancer patients by gene expression profiling* Lancet, 2002 Jan 12; 359 (9301): 131–2.

<sup>13/</sup> van de Vijver M. J., He Y. D., van't Veer L. J., Dai H., Hart A. A., Voskuil D. W., Schreiber G. J., Peterse J. L., Roberts C., Marton M. J., Parrish M., Atsma D., Witteveen A., Glas A., Delahaye L., van der Velde T., Bartelink H., Rodenhuis S., Rutgers E. T., Friend S. H., Bernards R. *A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer* N Engl J Med. 2002 Dec 19; 347(25): 1999–2009.

<sup>14/</sup> Rody A., Karn T., Ruckhaeberle E., Hanker L., Gaetje R., Holtrich U., Kaufmann M. *Differentially expressed genes of re-programmed human pluripotent stem cells in breast cancer* Eur J Cancer 2008 Sep; 44 (13): 1789–92.

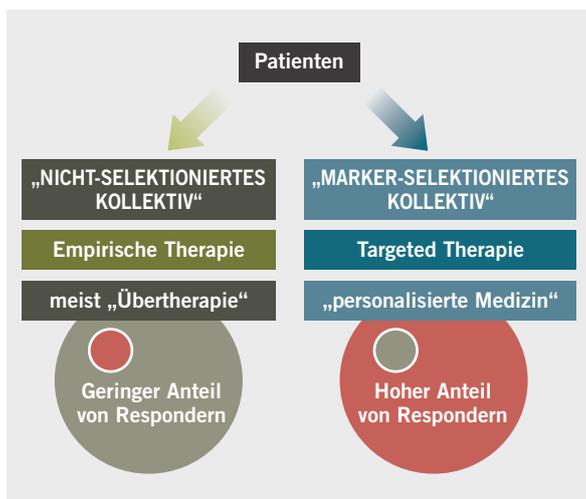
<sup>15/</sup> Rody A., Holtrich U., Pusztai L., Liedtke C., Gaetje R., Ruckhaeberle E., Solbach C., Hanker L., Ahr A., Metzler D., Engels K., Karn T., Kaufmann M. *T-cell metagene predicts a favourable prognosis in estrogen receptor negative and HER2 positive breast cancers* Breast Cancer Res. 2009 Mar 9; 11(2): R15.

<sup>16/</sup> Rody A., Karn T., Liedtke C., Pusztai L., Ruckhaeberle E., Hanker L., Gaetje R., Solbach C., Ahr A., Metzler D., Schmidt M., Müller V., Holtrich U., Kaufmann M. *A Clinically Relevant Gene Signature in Triple Negative and Basal Like Breast Cancer* J Clin Oncol 2010 under review.

<sup>17/</sup> Waugh D. J., Wilson C. *The interleukin-8 pathway in cancer* Clin Cancer Res. 2008 Nov 1;14 (21): 6735–41. Review.

<sup>18/</sup> M. Kaufmann, L. Pusztai, A. Rody, F. Cardoso, M. Dietel, L. Edler, M. Hahn, W. Jonat, T. Karn, H. Kreipe, S. Loi, G. von Minckwitz, H. P. Sinn, M. J. van de Vijver *Use of Standard Markers and Incorporation of Molecular Markers into Breast Cancer Therapy: Recommendations from an International Expert Panel* Cancer 2010, in press.

Individualisierte Therapie. Wenn Patienten aufgrund molekularbiologischer Marker eine individualisierte Therapie erhalten, sprechen sie darauf nicht nur besser an, sondern sind auch geringeren Toxizitäten ausgesetzt.



get einer therapeutischen Intervention eignen könnte. Hierzu liegen zum Teil schon Erfahrungen bei anderen Tumorentitäten vor<sup>177</sup>, was es möglich erscheinen lässt, in Zukunft entsprechende Voruntersuchungen und potenzielle klinische Studien auch beim Mammakarzinom durchzuführen.

### Die Zukunft: Diversifikation und personalisierte Therapie

All diese Untersuchungen bestätigen die immense Bedeutung der Heterogenität der Brustkrebserkrankung. Es zeigt sich, dass prognostische und prädiktive Faktoren immer in Abhängigkeit des spezifischen molekularen Subtyps zu betrachten sind. Weiterhin stellen sich für jeden Subtyp auch andere therapeutische Notwendigkeiten. Die aktuelle molekulare Klassifikation von Mammakarzinomen kennt vier Grundtypen: Den HER2-positiven Subtyp, den triple-negativen Subtyp sowie zwei Arten von Hormonrezeptor-positiven Karzinomen, mit entweder niedriger (»Luminal A«) oder hoher (»Luminal B«) proliferativer Aktivität. Alle bisher verfügbaren prognostischen Gen-Signaturen für Mammakarzinome identifizierten stets die »Luminal A«-Tumoren als solche mit günstiger Prognose, während für sämtliche anderen Subtypen ein schlechter Verlauf prognostiziert wurde<sup>181</sup>. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass neue, nach Subtyp getrennte Analysen eine bessere Tumor- und Patientencharakterisierung ermöglichen, was gerade im Hinblick auf die wachsende Zahl neuer, teurer, molekularer Substanzen von Bedeutung ist. 

## Die Autoren:

**Dr. Thomas Karn**, 45, studierte Mikrobiologie und promovierte (1995) im Fach Biochemie an der Goethe-Universität. Nach seiner Zeit als Postdoktorand in der molekularen Onkologie und Virologie am Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus in Frankfurt und dem Forschungszentrum der Bayer AG in Wuppertal wechselte er 1998 an die Universitätsfrauenklinik Frankfurt. Dort baute er eine Arbeitsgruppe für molekulare Gynäkologie im klinischen Umfeld auf. Der Fokus seiner Forschungstätigkeit liegt in der Entwicklung von diagnostischen und prädiktiven Gen-Signaturen im Kontext klinischer Studien. Ziel ist es, das Therapie-Ansprechen von Patienten vorhersagen zu können.

**Privatdozent Dr. Achim Rody**, 40, studierte Medizin an der Gutenbergs-Universität in Mainz und promovierte dort 1996. Seine klinische Ausbildung erfolgte in Trier, Münster und Frankfurt. Im Jahre 2002 wurde ihm der Facharzt für das Fach »Gynäkologie und Geburtshilfe« zugesprochen. Seit 2003 ist er Oberarzt an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Goethe-Universität. Die Venia Legendi erlangte er 2007 zum Thema »Endokrine Regulationsmechanismen und das Stammzellkonzept des Mammakarzinoms«. Er wurde unter anderem mit dem Schmidt-Matthiesen-Preis der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, dem Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie und mit Merit Awards der American Society of Clinical Oncology sowie des NCI und der EORTC ausgezeichnet.

**Privatdozent Dr. Eugen Ruckhäberle**, 36, studierte Medizin in Bochum, Ulm und München und arbeitete nach seiner Approbation im Jahre 1999 und Dissertation im Jahre 2000 zunächst als Assistent an der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Nach seinem Wechsel an die Universitätsfrauenklinik Frankfurt arbeitete er zunächst als Assistenz- und Facharzt. Inzwischen ist er Oberarzt unter der Leitung von Prof. Manfred Kaufmann. Klinische Schwerpunkte seiner Tätigkeit sind neben der allgemeinen Geburtshilfe vor allem die gynäkologische Onkologie mit dem Spezialgebiet der konservativen Therapie des Mammakarzinoms. Neben seinem Engagement in der Lehre und Ausbildung im Fachgebiet Frauenheilkunde und Geburtshilfe liegt sein Forschungsschwerpunkt in der molekularbiologischen Grundlagenforschung beim Mammakarzinom.

**Prof. Dr. Regine Gätje**, 45, studierte Medizin in Kiel und promovierte 1993 zum Thema Steroidbiosynthese in Zellkultur. Seit 1998 ist sie als Oberärztin mit der Universitätsfrauenklinik Frankfurt tätig. Im Rahmen eines gemeinsamen Forschungsprojektes mit dem Institut für Humangenetik des Fachbereichs Biologie habilitierte sie sich im Jahre 2000 an der Universitätsfrauenklinik der Goethe-Universität. Seit 2002 ist sie stellvertretende Klinikdirektorin der Universitätsfrauenklinik, und im Jahre 2007 wurde ihr die außerplanmäßige Professur zuerkannt. Ihre klinischen Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet der operativen Gynäkologie und gynäkologischen Onkologie.



Das Autorenteam (von links): Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Dr. Achim Rody, Prof. Dr. Regine Gätje, Dr. Eugen Ruckhäberle, Dr. Thomas Karn.

**Prof. Dr. Dr. h. c. Manfred Kaufmann**, 63, ist seit 1995 Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Goethe-Universität. Er studierte Medizin in Erlangen und Heidelberg. Von 1973 bis 1975 war er wissenschaftlicher Assistent am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. 1981 schloss er seine Ausbildung zum Facharzt für Frauenheilkunde an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg ab. Dort habilitierte er sich 1983 und wurde im gleichen Jahr Oberarzt mit einem Ausbildungsstipendium für die Mayo Clinic in Rochester (USA) und das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York. Von 1988 bis 1995 war er stellvertretender Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Heidelberg. 1995 gründete er die »Aktion Bewusstsein für Brustkrebs«, deren Vorsitzender er bis heute ist. Kaufmann ist im Vorstand zahlreicher Fachgesellschaften. Seine wissenschaftliche Arbeit wurde mehrfach ausgezeichnet, unter anderem mit dem Deutschen Krebspreis.

t.karn@em.uni-frankfurt.de  
achim.rody@em.uni-frankfurt.de

eugen.ruckhaeberle@med.uni-frankfurt.de  
gaetje@em.uni-frankfurt.de

m.kaufmann@em.uni-frankfurt.de  
www.kgu.de/zfg