



DIPLOMARBEIT

Zur Veränderung der Prävalenz des Mammakarzinoms in den Jahren 1960 bis 2010

- unter Berücksichtigung neuer Methoden bei Diagnose und
Behandlung

Ingrid Jelinek

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 442

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Biologie/Anthropologie

Betreuerin :

A.o.Univ.-Prof.Mag.rer.nat.Mag.phil.Dr.rer.nat.Sylvia Kirchengast

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 <i>Problemstellung</i>	5
1.2 <i>Beschreibung von Mammakarzinomen</i>	8
1.2.1 Symptomatik.....	10
1.2.2 Aufbau der Brust.....	12
1.2.3 Medizinische Grundlagen	14
1.2.4 Maligne Tumore.....	16
1.2.4.1 Duktales Carcinoma in situ.....	16
1.2.4.2 Lobuläres Carcinoma in situ	17
1.2.4.3 Invasives lobuläres Karzinom.....	17
1.2.5 Benigne Tumore	18
1.2.5.1 Fibroadenom	18
1.2.5.2 Zyste.....	20
1.2.5.3 Kalk	21
1.2.6 Klassifikation.....	21
1.2.7 Molekularbiologische Grundlagen.....	23
2. Fragestellungen zur Arbeit	25
3. Material und Methoden	26
4. Ergebnisse	27
4.1 <i>Mammakarzinome und Risikofaktoren im Überblick</i>	27
4.2 <i>Historische Entwicklung der Mortalitätsrate bei Mammakarzinomen</i>	29
4.2.1 Entwicklung seit 1960.....	29
4.2.2 Gegenwärtige Situation	34
4.2.3 Prognostizierte Entwicklung.....	38
4.3 <i>Veränderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in den letzten Jahrzehnten</i>	39

4.4	<i>Prävention</i>	41
4.5	<i>Bildgebende Verfahren</i>	45
4.5.1	Mammographie	45
4.5.2	Mammasonographie	45
4.5.3	Magnetresonanztomographie (MRT)	46
4.6	<i>Serologische Biomarker</i>	46
4.7	<i>Erkennungsraten von Mammakarzinomen aufgrund der veränderten Behandlungsmethoden und neuer technischer Möglichkeiten</i>	47
4.7.1	Histologie	49
4.7.2	Früherkennung.....	51
4.8	<i>Erfolge und Misserfolge im Behandlungsprozess</i>	52
4.8.1	Invasiver Eingriff.....	54
4.8.1.1	Brust erhaltende Therapie (BET)	56
4.8.1.2	Mastektomie	56
4.8.2	Strahlentherapie.....	57
4.8.3	Chemotherapie.....	58
4.8.4	Hormontherapie und Antikörpertherapie	59
4.9	<i>Mögliche Entstehungsfaktoren und Veränderungen der Ursachen der letzten Jahrzehnte</i>	62
4.9.1	Umweltfaktoren und Epigenetik.....	63
4.9.2	Lebensstil und genetische Disposition	65
4.9.2.1	Brustkrebsgene BRCA.....	66
4.9.2.2	Lebensstil.....	67
4.9.3	Hormonelle Faktoren.....	69
4.9.4	Auswirkung von Pestiziden und Xenoöstrogenen	73
4.9.5	Regionale Unterschiede.....	80
4.9.6	Lebenserwartung	83
5.	Diskussion	85

5.1	<i>Inwieweit ist die Epidemiologie und Mortalitätsrate von Mammakarzinomen in den letzten 50 Jahren fortgeschritten, und wie hat sich parallel dazu der medizinische Fortschritt entwickelt?</i>	85
5.2	<i>Wie haben sich die Untersuchungs- und Behandlungsmethoden verändert und haben sich dadurch die Heilungschancen verbessert und die Mortalitätsraten reduziert?</i>	87
5.3	<i>Wie haben sich die Entstehungsursachen für Mammakarzinome im Verlauf der letzten Jahrzehnte verändert?</i>	89
5.4	<i>Bis zu welchem Umfang haben Pestizide und Xenoöstrogene einen Einfluss auf die Erkrankung und deren Verlauf?</i>	90
5.5	<i>Wie schwerwiegend beeinflussen Lebensbedingungen oder die genetische Disposition die Erkrankung und deren Verlauf, aber auch die Heilung?</i>	91
5.6	<i>Welche Entwicklung wird im Hinblick auf die Heilungschancen und Mortalitätsraten in den nächsten Jahren prognostiziert?</i>	93
	Zusammenfassung	97
6.	Quellen	99
6.1	<i>Literaturverzeichnis</i>	99
6.2	<i>Verzeichnisse</i>	133
6.2.1	<i>Tabellen</i>	133
6.2.2	<i>Abbildungen</i>	134
6.3	<i>Nachweise</i>	135
6.3.1	<i>Tabellen</i>	135
6.3.2	<i>Abbildungen</i>	135
	Abkürzungsverzeichnis	137
	Curriculum vitae	141

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Der Inhalt der Arbeit beschäftigt sich mit der am häufigsten auftretenden Krebserkrankung der weiblichen Bevölkerung, dem Mammakarzinom (Parkin 1998) und dessen Entwicklung, Verbreitung, Erkennungs- und Untersuchungsmethoden in den Jahren 1960 bis 2010. In Deutschland ist Brustkrebs die häufigste Tumorerkrankung der Frau (Ferlay et al. 2010, Husmann et al. 2010) so ist in den letzten 50 Jahren in den Industriestaaten der westlichen Welt ein Anstieg um mehr als das Doppelte zu verzeichnen. Die Lebenserwartung, beispielsweise in den USA, verkürzt sich dadurch um durchschnittlich 19 Lebensjahre (SEER/www.seer.cancer.gov, Evans 2002).

Unterschiedliche Erkrankungsraten sind in verschiedenen geographischen Regionen zu finden. Im ostasiatischen Raum (Japan) erkranken Frauen wesentlich seltener (Aoki & Kurihara 1994), desgleichen ist die Anzahl an Mammakarzinomen bei der schwarzen Bevölkerung sehr gering (Nectoux & Parker 1992)

Auslöser für diese Erkrankung sind von vielfältiger Beschaffenheit. Die Entwicklung, Erzeugung und Verwendung chemischer Produkte hat dazu geführt, dass die Menschen den Umwelteinflüssen und dadurch entstehenden Belastungen mit Schadstoffen in einem großen Ausmaß ausgesetzt sind und diese Störungen im Reaktionsablauf des menschlichen Körpers hervorrufen können wie z.B. Stoffwechselerkrankungen und die Bildung von Mammakarzinomen (McKinney 1997, Carson 1962).

Man schätzt, dass Umweltfaktoren mit einem großen Anteil (mehr als 60%) für die Entstehung des Mammakarzinoms verantwortlich sind (Doll & Peto 1981, Lichtenstein et al. 2000, Wolff et al. 2007) und zwar hauptsächlich jene Faktoren die Ernährung und Lebensmittel betreffen; oftmals beinhalten diese Rückstände von Pestiziden. In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass dadurch eine östrogen- oder hormonimitierende Aktivität im menschlichen Organismus ausgelöst werden kann (Korach 1993).

Ernährungsgewohnheiten und das Überangebot an Nahrungsmitteln, die verringerte körperliche Aktivität und veränderte Lebensgewohnheiten mit einer in vielen Fällen daraus resultierende Adipositas werden unter anderem als Auslöser für die Entstehung eines Mammakarzinoms verantwortlich gemacht. In den USA sind diese Faktoren mit 20% an der Todesfallrate beteiligt (Calle et al. 2003). Des Weiteren zählen dazu Herkunftsland, Lebensalter, Zeitpunkt der ersten Menarche, Beginn der Postmenopause, und Erstgeburt (McPherson et al. 2000, Boyd 2002, Zugmeier et al. 2003).

Ein geringer Prozentsatz für die Entstehung des Mammakarzinoms kann auf genetische Ursachen zurückgeführt werden wie z.B. Mutationen, DNA-Methylierung, Funktionsstörungen der Zellen in Bezug auf Wachstum im positiven wie im negativen Sinn (Børresen-Dale 2003).

Durch die immer größer werdende Menge an synthetischen Chemikalien und deren Verwendung in der Nahrungsmittelindustrie und in der Umwelt kommt es zu einer erhöhten Belastung mit Rückständen von chlororganischen Pestiziden und Verbindungen wie Phenylcyclohexylpiperil (PCP) oder Polychlorierte Biphenyle (PCB) (Crips et al. 1998). Erst in den letzten Jahren konnte bei vielen dieser Verbindungen, wie schon eingangs erwähnt, eine hormonimitierende Aktivität nachgewiesen werden (Korach 1993).

Schätzungen zufolge sollen über 1.000 Industriechemikalien östrogen- und hormonitierend wirken (Sachverständigenrat für Umweltfragen/SRU 1999). Nach der „International Agency for Research on Cancer“ bzw. IARC und nach einer Studie des „National Toxicology Program“ bzw. NTP aus dem Jahre 1989 (Meißner & Schweinsberg 1996) sind Östrogene als Humankarzinogene einzustufen.

Diese Arbeit wird sich unter anderem damit befassen, inwieweit Umweltöstrogene oder sogenannte „Xenoöstrogene“ für das Ansteigen der Brustkrebsinzidenz verantwortlich sind.

Es wurde beobachtet, dass jene Frauen die aus einem Gebiet, in welchem das Brustkrebsrisiko sehr niedrig war, in ein Gebiet mit hohem Brustkrebsrisiko übersiedelten, sehr bald ein gleich hohes Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, aufwiesen. In Industriestaaten ist das Erkrankungsrisiko gegenüber einem Gebiet mit geringem Risikofaktor (Entwicklungsländer) bis zu siebenmal erhöht (Boyle 1988). Untersuchungen an japanischen Frauen die nach N-Amerika auswanderten ergaben eine rasche Anpassung an die dortige Erkrankungsrate, ebenso erhöhte sich die Sterberate bei der ersten Folgegeneration um ein Vielfaches. Das gleiche Phänomen fand man bei in die USA eingewanderten Frauen aus Mexiko, Polen, Jugoslawien, Ungarn und Irland (Lilienfeld 1972). Ähnliches konnte auch bei südeuropäischen Einwanderern nach Australien, Neuseeland und Kanada nachgewiesen werden (Armstrong et al. 1983 und 2000; Kliewer & Smith 1995).

An Brustkrebs erkranken überwiegend Frauen, aber zu einem geringen Prozentsatz sind auch Männer davon betroffen (Bertucci et al. 2002; Zugmaier et al. 2003). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Brustkrebserkrankung der weiblichen Brust und der Entwicklung neuer Diagnose- und Behandlungsmethoden in den Jahren 1960 bis 2010.

Im Laufe der letzten 50 Jahre wurden neue und verbesserte medizinische Therapieformen zur Behandlung von Brustkrebs entwickelt. Neben den chirurgischen Eingriffen werden konservative und nicht invasive Methoden durchgeführt (Kraus-Tiefenbacher & Wenz 2006; Söling 2006, Zeimet et al. 2007; Isermann 2006).

Aussagen über die Entwicklung der Inzidenzraten und Mortalitätsraten des Mammakarzinoms werden in einem späteren Kapitel getroffen.

1.2 Beschreibung von Mammakarzinomen

Einer weltweiten Schätzung nach sind über eine Million Frauen jährlich von einem Mammakarzinom betroffen (Ferlay et al. 2001). In der Bundesrepublik Deutschland erkranken daran ca. 59.000 Frauen pro Jahr (Evans 2002) wovon ein Großteil in der Altersgruppe der 64-Jährigen zu finden ist (Husmann et al. 2010). Diese Zahlen basieren auf Daten verschiedener Krebsregister die in allen Bundesländern Deutschlands geführt werden (Schüz 1997).

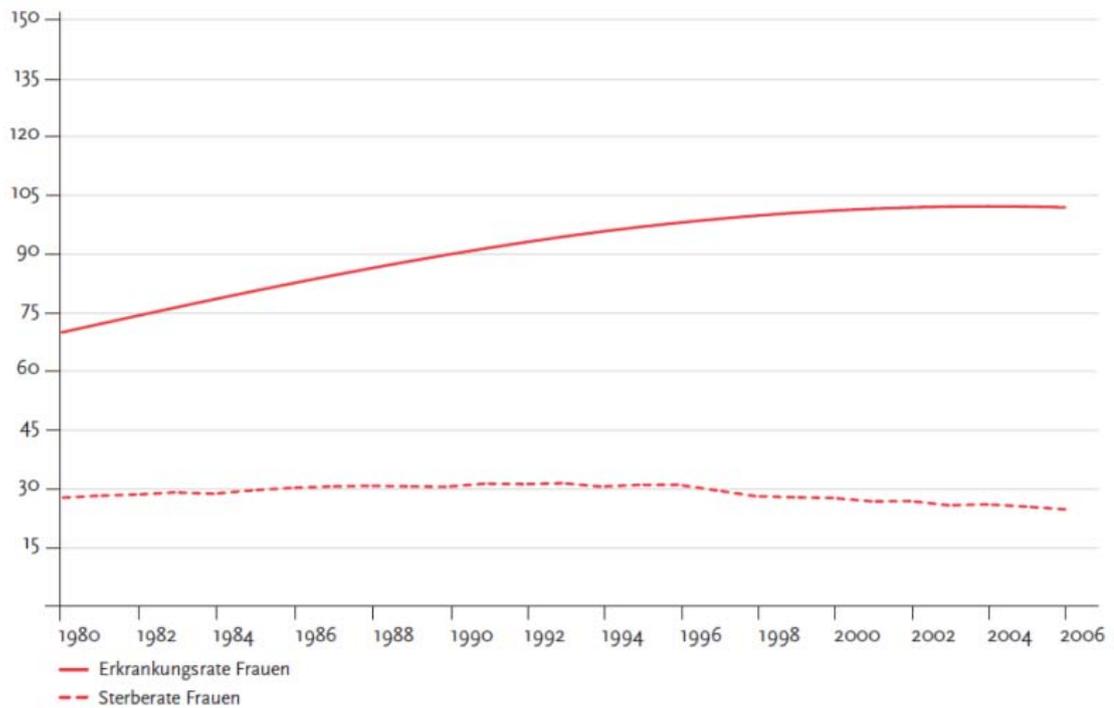


Abbildung 1: Altersbezogene Statistik der Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1980-2006, ICD-10 C50; Fälle pro 100.000 (Europastandard).

Entnommen aus: Krebs in Deutschland-Trends und Häufigkeiten 2005/2006; Abb.310.2; S: 58

In den USA wurde festgestellt, dass es in den Jahren 1996 bis 2000 zu einem Anstieg der Inzidenz für alle Rassen in Höhe von jährlich 0,45% gekommen ist. (SEER/www.seer.cancer.gov), in Deutschland hingegen registrierte man in den Jahren 1980-2000 einen Anstieg der Inzidenzrate aber in weiterer Folge eine gleichbleibende Tendenz (Husmann et al. 2010).

Die Verbreitung des Mammakarzinoms hat eine, geographisch gesehen, sehr unterschiedliche Verteilung. Ein sehr hohes Risiko besteht in Nordamerika und Westeuropa, demgegenüber stehen die Länder Südostasiens und Afrikas mit einem sehr niedrigen Wert. In industrialisierten Staaten ist im Vergleich zu Gebieten mit geringem Risiko, meist Entwicklungsländer, die Gefahr einer Erkrankung um das Siebenfache erhöht (Boyle 1988). Diesbezügliche Unterschiede lassen sich vor allem in der Postmenopause erkennen. In Japan bleibt die Erkrankungsrate nach dem 50. Lebensjahr stabil oder es kommt sogar zu einem Absinken der Zahl der Erkrankungen während im Westen ein weiterer Anstieg zu verzeichnen ist (Spratt et al. 1995) und derzeit als häufigste Todesursache gilt (Hahn 2008).

1.2.1 Symptomatik

Die Erkennung einer frühen Symptomatik bei einem Mammakarzinom ist nur in Ausnahmefällen möglich. In den meisten Fällen handelt es sich um einen schmerzlosen, derben Knoten (ca. 75% der Fälle) oder eine Sekretion, lediglich bei 10% kommt es zum Auftreten einer schmerzhaften Verdickung (Institut für Plastische- Ästhetische & Handchirurgie, www.mediplast.de/mammakarzinom.htm, 2006). Meist sind leider diese „Erstsymptome“ schon Symptome eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms.

Weitere klinische Anzeichen sind:

Die Einziehung der Haut oder eine nicht mehr mögliche Verschiebbarkeit der Haut über dem Drüsenkörper oder die des Drüsenkörpers selbst auf der Brustwand (Böcker et al. 2004).

Ergibt sich aufgrund eines auffälligen Tastbefundes der Verdacht des Vorliegens einer Krebserkrankung, so kann diese durch einen Mammographiebefund, Ultraschall- oder Kernspinuntersuchung entkräftet oder bestätigt werden (Deutsche Krebshilfe 2008).

Das erste Symptom das auf eine fortgeschrittene Mammakarzinomerkrankung hindeutet sind Schmerzen, die zur medialen Seite des Oberarmes ausstrahlen (Waldeyer & Fanghänel 2003).

1.2.2 Aufbau der Brust

Die weibliche Brust bzw. die weiblichen Brustdrüsen werden von zwei Hauptbestandteilen gebildet, die sich leicht voneinander unterscheiden lassen: Der Drüsenkörper (Parenchym) und der gelbliche Fettkörper. Die weibliche Brustdrüse (*Glandula lactifera*) ist ein sekundäres Geschlechtsmerkmal der Frau. Die Brust ist zwischen der dritten und siebenten Rippe am *Musculus pectoralis major* (großer Brustmuskel) lokalisiert, welcher von einer Faszie umgeben und am Sternum und an der *Clavicula* befestigt ist. Die Brustdrüsen sind Bildungen der Haut und bestehen aus Drüsen-, Fett- und Bindegewebe (Abb. 2). Ihre Entwicklung in der Pubertät beziehungsweise Umbildung in den weiteren verschiedenen Lebensabschnitten wird hormonell gesteuert (Östrogen und Progesteron). Die auf dem Brustmuskel liegende Brustdrüse (*Glandula mammaria*) ist leicht zu verschieben, die Form der Brust ist abhängig von der Menge und Verteilung des Fettes (Faller et al. 2004).

Der Drüsenkörper besteht aus 15 bis 24 Lappen (getrennt durch Fett und Bindegewebe). Jeder dieser Lappen hat einen eigenen Ausführungsgang, den sogenannten *Ductus lactiferus*, der sich in der Folge zum *Sinus lactiferus* (Milchsäckchen) erweitert und auf der *Papilla mammae* mündet (Böcker et al. 2004).

Alle Lappen sind weiter in kleinere Läppchen unterteilt die ihrerseits in einen Hauptausführungsgang münden. Die auf der Brustdrüse liegende Fettgewebeschicht ist mit einer aus zwei Schichten, der *Kutis* (gebildet aus *Epidermis* und *Corium*) und der *Subkutis* (Unterhaut) bestehenden Haut bedeckt (Roth-Ganter 2002).

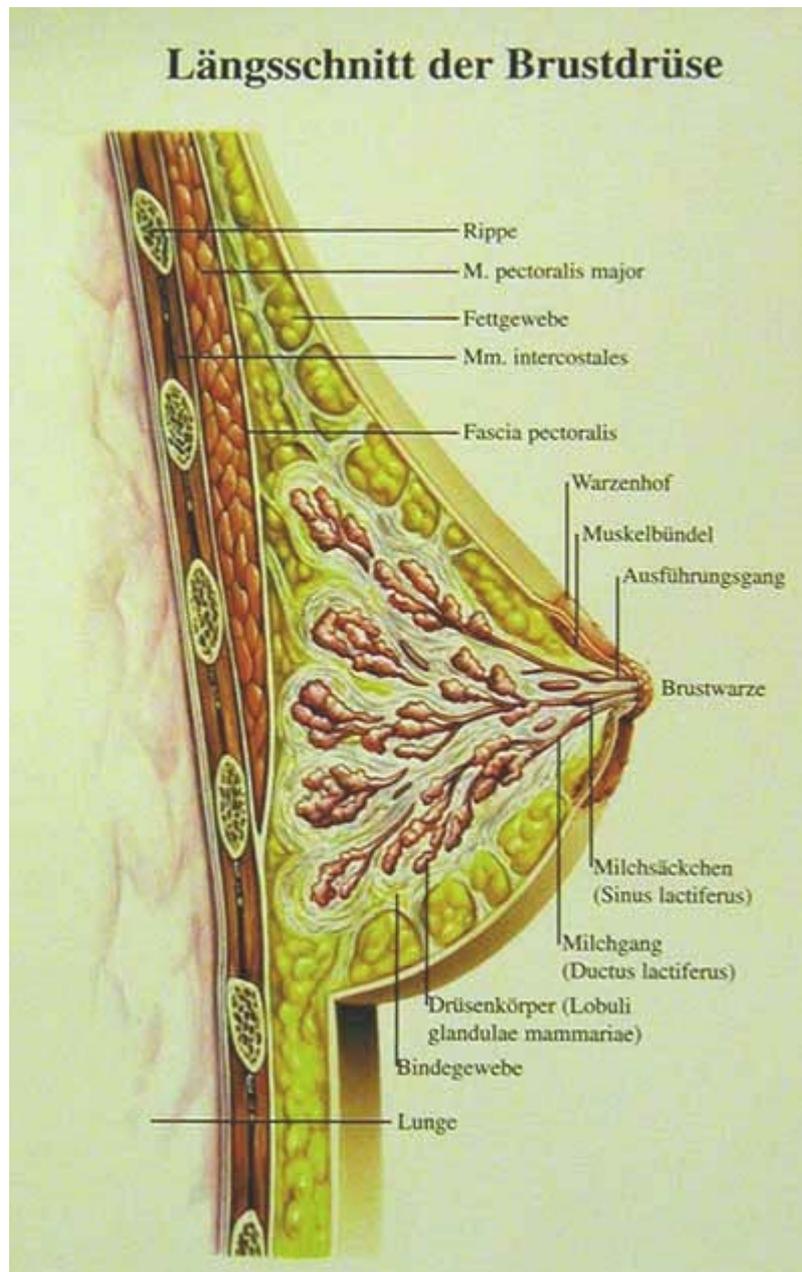


Abbildung 2: Längsschnitt der Brustdrüse; Copyright © 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee

1.2.3 Medizinische Grundlagen

Als Krebs oder Tumor bezeichnet man ein unkontrolliertes Wachstum und Wuchern von Zellen. Der gesunde Körper besitzt Kontrollsysteme, welche den ablaufenden Zellzyklus überwachen und regulieren, bei Tumoren sind diese durch noch nicht erforschte Mechanismen außer Kraft gesetzt. Es kommt zu immer neuen Mutationen verbunden mit unaufhaltsamen Zellteilungen, da die mutierten Zellen auf Grund ihrer Ähnlichkeit gegenüber körpereigenen Zellen vom Immunsystem kaum erkannt werden (Caldwell 1990). Betroffen davon sind hauptsächlich die Wachstumskontrollgene, deren Ausfall den mutierten Zellen zu einem Selektionsvorteil verhilft und diese metastasieren können (Böcker et al. 2004).

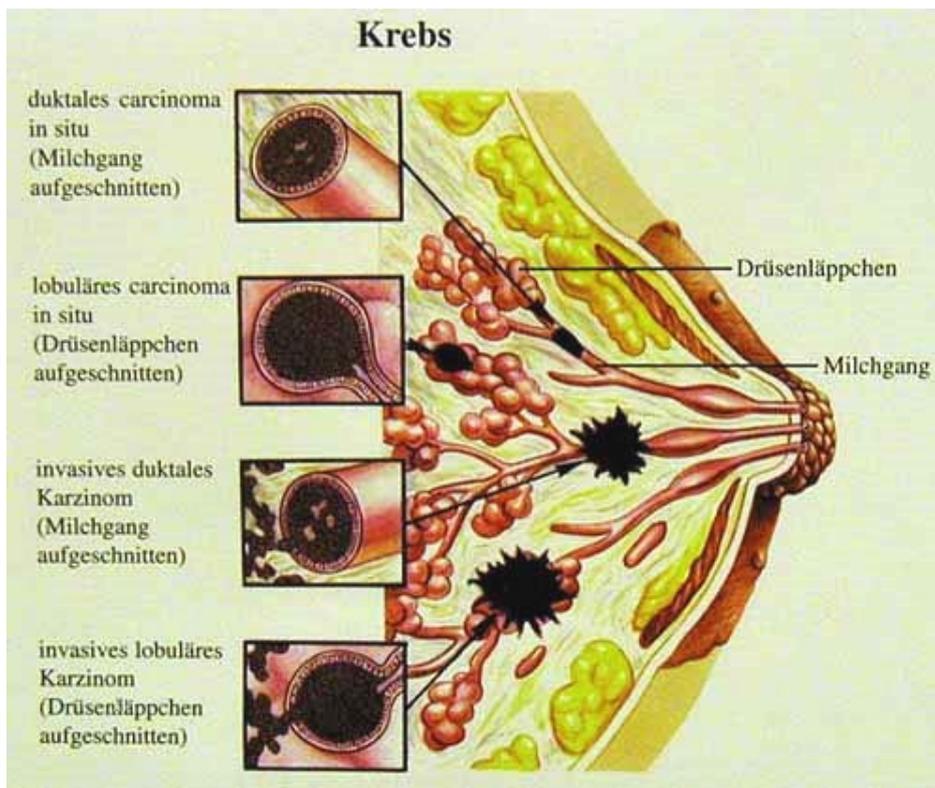


Abbildung 3: Karzinome der Brustdrüse; Copyright © 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee

Merkmale bösartiger Tumore (maligne Tumore):

Sie haben ein rasches Wachstum, sind meist strahlig und nicht abgegrenzt, sind raumfordernd, wirken zerstörend auf ihre Umgebung und bilden häufig Metastasen, indem die Krebszellen über das Blut oder die Lymphbahnen in sämtliche Bereiche des Körpers wandern. Trotz operativer oder therapeutischer Eingriffe durch Chemotherapien kann die Bildung von Rezidiven nicht ausgeschlossen werden (Böcker et al. 2004).

Im Vergleich dazu Merkmale benigner (gutartiger) Tumore:

Diese wachsen vergleichsweise sehr langsam, sind meist scharf begrenzt, expansiv und bilden keine Metastasen. Metastasen sind vom Primärtumor getrennte gleichartige Tochtergeschwülste die durch Verschleppung von lebensgefährlichen Tumorzellen über die Lymphgefäße oder die Blutbahn (sogenannte hämatogene Metastasen) entstehen. Sie bilden eigene Stoffe um den Bau von Blutgefäßen zu veranlassen oder Bestehende zu öffnen (Vorlesung Prof. Dr. Roland Sedivy, Tumorpathologie, 2010).

Brustkrebs ist jene Art von Tumor bei dem sich Zellen des Brustgewebes teilen und es zu einem unkontrollierten Wachstum kommt. Bei ungefähr 80% der Frauen entsteht das Mammakarzinom in den Milchgängen, bei ca. 20% in den Läppchen. Es kann es bis zu 10 Jahre dauern, bis die Patientin einen Knoten entdeckt. Die meisten malignen Tumore sind zwischen Clavicula und Achselhöhle in den Lymphknoten zu finden (Böcker et al. 2004).

1.2.4 Maligne Tumore

1.2.4.1 Duktales Carcinoma in situ

Als Carcinoma in situ (CIS) werden jene bösartigen Tumore bezeichnet, die noch keinen Zugang zu Blutgefäßen oder Lymphgefäßen haben, sie sind nicht invasiv d.h. es ist noch zu keiner Metastasenbildung gekommen. Erst bei Durchbruch der Basalmembran besteht die Gefahr der Metastasierung (invasives Karzinom) da hier bereits auch das umliegende Drüsengewebe betroffen ist und es zu einer Ausbreitung der Tumorzellen in die Lymphknoten (Achsel) kommt (Böcker et al. 2004).

Das Duktale carcinoma in situ (DCIS) ist eine bösartige Zellwucherung in den Milchgängen der weiblichen Brust, siehe Abb.3. Es sind krankhafte Wucherungen neoplastischer Zellen welche die Basalmembran ebenfalls noch nicht durchbrochen haben (Vorlesung Prof. Dr. Roland Sedivy, Tumorpathologie, 2010). Diese Art der Erkrankung gilt als Krebsvorstufe (Präkanzerose) und ist heilbar. Jedoch besteht ein 8 bis 11-fach erhöhtes Risiko in der Folge an Brustkrebs zu erkranken (World Health Organization/WHO 2003). Meist kann diese Art von Tumorerkrankung erst mittels Mammographie oder histologischer Untersuchung erkannt werden, wobei die Früherkennung in Ländern mit Screening-Programmen bereits bei einem Prozentsatz von etwa 15% liegt (Gøtzsche & Nielsen 2009).

Das Grading erfolgt nach der WHO-Klassifikation wonach das DCIS anhand seiner Morphologie in drei Grade unterteilt wird. Der Grad der Aggressivität wird mit Hilfe des Kerndurchmessers der Tumorzellen ermittelt, wobei Grad drei schon als anaplastisch (es fehlt die Differenzierung) anzusehen ist (Elston et al. 1991).

1.2.4.2 Lobuläres Carcinoma in situ

Das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) ist vorwiegend bei Frauen in der Prämenopause zu finden (Barth et al. 2003). Bei dieser Form handelt es sich um die Bildung anormaler Zellen in den Drüsenläppchen der Brust. Eine Knotenbildung ist selten zu beobachten, es kommt im Gegensatz zum DCIS nie zu einer Verkalkung und bildet keine unmittelbare Krebsvorstufe (Böcker et al. 2004).

LCIS ist jedoch ein Risikofaktor für die Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms in beiden Brüsten. Man könnte diese Tumorart als geeigneten Marker für ein erhöhtes Krebsrisiko bezeichnen (Böcker et al. 2004).

Invasive Mammakarzinome werden in zwei Gruppen unterteilt: Invasives duktales Karzinom mit einem Anteil von 40-75% und invasives lobuläres Karzinom mit 5-15% (Böcker et al. 2004).

1.2.4.3 Invasives lobuläres Karzinom

Vom invasiven lobulären Karzinom ist nur ein geringer Prozentsatz an Frauen betroffen, ca. 10-15%. In diesen Fällen sind die Tumorzellen nicht nur in den Drüsenläppchen zu finden, sondern auch im benachbarten Gewebe. Erwähnenswert sind einige seltene Formen des Mammakarzinoms (Böcker et al. 2004):

Morbus Paget (Karzinom in der Brustwarze), Phylloider Tumor (sehr groß, kann benigne oder maligne sein), Sarkome (gehen vom Bindegewebe der Brust aus), Lymphome und einige seltene Formen des duktales Mammakarzinoms (medulläres, tubuläres und muzinöses Karzinom). Es kommt

zu einem sehr schnellen Wachstum, einer raschen Bildung von Metastasen, welche über das Blut in Leber, Lunge und Gehirn eindringen (Barth et al. 2003, Böcker et al. 2004).

1.2.5 Benigne Tumore

Benigne Tumore sind gutartige Veränderungen z.B. der weiblichen Brust. Oft werden sie sehr groß, dringen aber nicht in das benachbarte Gewebe ein sondern verdrängen es und bilden keine Metastasen. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist gering und es liegt eine gute Abgrenzung vor. Einige Beispiele sind das Adenom, (meist im Magen-Darmtrakt aber auch in den Milchdrüsen) oder das Lipom (Hofer et al. 2007).

1.2.5.1 Fibroadenom

Fibroadenome sind die am häufigsten vorkommenden gutartigen Tumore in der weiblichen Brust und treten vor allem bei jüngeren Frauen im Alter zwischen 15-30 Jahren auf. Sie bestehen aus wucherndem Bindegewebe und sind relativ scharf begrenzte Knoten in den Milchgängen. In manchen Fällen kann es auch in den Wechseljahren zu einer Fibroadenombildung durch eine Hormontherapie kommen, da ein höherer Östrogenspiegel die Vermehrung des Bindegewebes verursacht. Ein Anzeichen für das Vorliegen eines Fibroadenoms ist die gute Verschiebbarkeit des Knoten. Die operative Entfernung kleiner Fibroadenome ist nicht erforderlich, zwar können sie eventuell entarten, jedoch besteht in dieser Hinsicht ein sehr geringes Risiko (Barth et al. 2003).

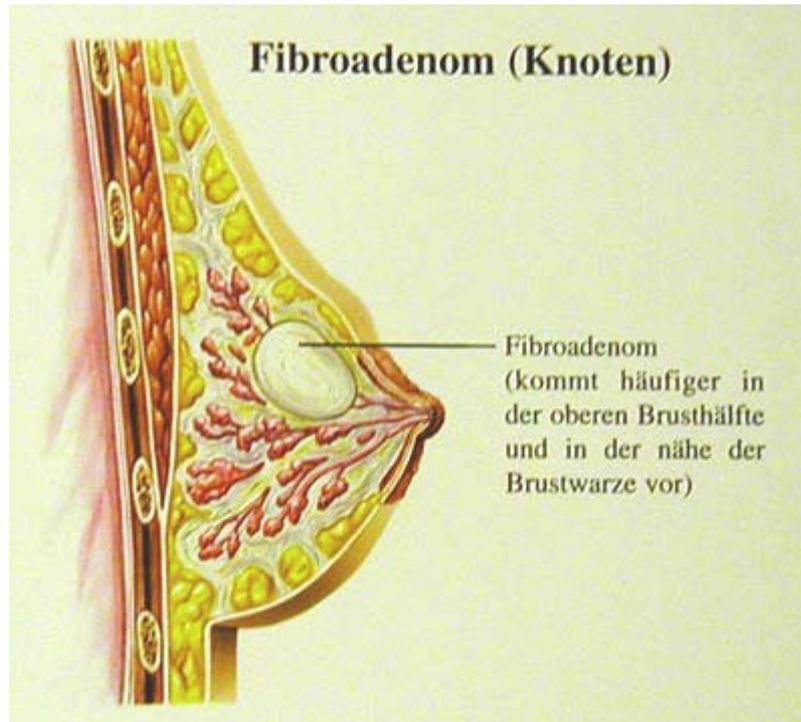


Abbildung 4: Fibroadenom (Knoten); Copyright (c) 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee

Eine zur Entartung neigende Sonderform ist der Phylloidotumor, der in das umliegende Gewebe wächst und entartete Zellen ausbildet (Barth et al. 2003, Barth 2005).

1.2.5.2 Zyste

Ein weiterer häufig auftretender gutartiger Tumor ist die Zyste die sich ab dem 30. Lebensjahr bilden kann. Es handelt sich um eine sackartige Geschwulst mit flüssigem Inhalt, welche in einer Kapsel eingeschlossen ist, ihre Bildung ist die Folge eines Verschlusses der Ausführungsgänge der Drüsenläppchen. Es kann zu Beschwerden kommen die mittels Punktion behoben werden. Ein geringes Krebsrisiko kann im Falle einer Bildung von Papillomen an den Gefäßwänden nicht ausgeschlossen werden (Barth et al. 2003).

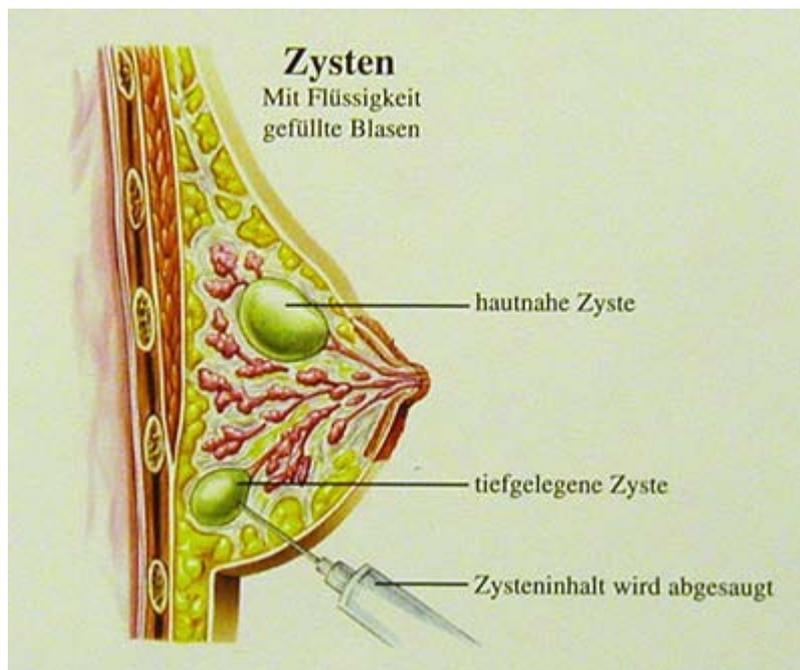


Abbildung 5: Zysten
Copyright (c) 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH,
14612 Falkensee

1.2.5.3 Kalk

Kalkablagerungen sind in der Brust häufig zu finden, wie z.B. in Form einer Ablagerung in den Gefäßwänden, in den Milchgängen, aber auch in Zellen oder im Bindegewebe, ebenso führen Fibroadenome zu gutartigen Verkalkungen, die andererseits aber auch ein Karzinom in den Milchgängen bedeuten können (Barth et al. 2003). Eine bösartige Veränderung durch Kalkablagerungen kann nur mittels Mammographie abgeklärt werden (Deutsche Krebshilfe 2008).

1.2.6 Klassifikation

Die Klassifikation für Tumorerkrankungen = TNM - Staging bezeichnet eine Stadieneinteilung von malignen Tumoren und wurde von der Union internationale contre le cancer (UICC) eingeführt.

Ein komplexeres System in welchem auch der Regressionsgrad der Lymphknoten mit einbezogen wird, wurde von Symmans et al. 2007 publiziert.

TNM ist die Bezeichnung für Tumor-Node-Metastasis und pathologische Einteilung in der Brustkrebsdiagnose (Tovey et al. 2006). Folgende Einteilung nach Tovey et al. 2006:

T = Tumorgröße des Primärtumor:			
T1 = 0 – 2 cm	T2 = 2 – 5 cm	T3 = > 5cm	T4 = ulzerierend
N = Noduli , bezeichnet den Status der Lymphknoten:			
N0 = kein Befall negativer Befund		N1 = Lymphknotenbefall positiver Befund	
M = Metastasen:			
M0 = keine Metastasenbildung		M1 = Metastasen vorhanden	

Mit dieser Einteilung der Tumorgrößen in einzelne Kategorien des TNM-Systems können Aussagen getroffen werden, die für eine weitere Therapieplanung von großer Bedeutung sind (Galea et al. 1992).

Ein diesbezüglich aussagekräftiger Faktor ist der Hormonrezeptor-Status der bei Vorhandensein von Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PgR) als positiv gilt, und von großer Wichtigkeit für die anzuwendende Therapie ist. Allerdings ist der Östrogenrezeptor-Status als günstiger Prognosefaktor nur in den ersten Jahren nach der Operation von Bedeutung (Clark et al. 1989).

Bei Patientinnen deren axillare Lymphknoten bereits einen Befall mit Tumorzellen aufweisen besteht ein hohes Risiko hinsichtlich der Ausbildung von Fernmetastasen, die Folge ist eine Abnahme der Überlebensraten (Koscielny et al. 1984).

1.2.7 Molekularbiologische Grundlagen

Die molekularbiologischen Grundlagen lassen sich in einem Drei-Phasenmodell zusammenfassen (Robbins et al. 1995):

- **Initiation:** Ist eine atypische Veränderung des Erbgutes in der Zelle infolge einer Mutation. Diese Veränderung der DNA kann durch Punktmutation, Mutagenese (Strahlung, Chemikalien, Radikale) erfolgen. Ist der Tumorsupressor betroffen, handelt es sich um einen irreversiblen Zustand (Vorlesung von Prof. Dr. Roland Sedivy: Tumorpathologie, 2010).
- **Promotion:** Es ist eine zweite Phase der Mutation in welcher es zur Vererbung an die Tochterzelle kommt (Vorlesung von Prof. Dr. Roland Sedivy: Tumorpathologie, 2010).
- **Progression:** Ist ein unkontrolliertes Tumorwachstum in Form von Zellvermehrung durch Bildung von Wachstumsfaktoren, es erfolgt eine lokale Invasion und es werden Fernmetastasen gebildet. (Vorlesung von Prof. Dr. Roland Sedivy: Tumorpathologie, 2010).

Der Übergang vom normalen zum malignen Zellwachstum wird durch eine direkte oder indirekte Störung der Zellregulation hervorgerufen (Vogelstein & Kinzler 2004). Es kommt zu einer unkontrollierten Zellteilung da die Kontrollmechanismen, wie beispielsweise die Apoptose und Proliferation nicht mehr funktionieren (Davis 2005). Dies führt zur Entstehung benigner Tumore wodurch keine Gesundheitsgefährdung abgeleitet werden kann, aber auch zur Bildung maligner Tumore welche in benachbarte Geweberegionen eindringen können. Ihre Zellen wandern über Blutgefäße oder Lymphbahnen in andere Körperregionen und dort kommt es zur Bildung von Tochtergeschwülsten und im schlechtesten Fall nimmt dieser Vorgang einen letalen Ausgang (Vogelstein & Kinzler 2004).

Man unterscheidet Subtypen verschiedener Brustkrebsarten (die sogenannten „intrinsic subtypes“) dadurch besteht die Möglichkeit genetische Profile von Brustkrebspatientinnen zu erstellen. In der einfachsten Klassifikation gibt es drei Subtypen, die Kennzeichnung erfolgt durch die An- oder Abwesenheit bestimmter Rezeptoren auf der Zelloberfläche und im Zellkern ist (Kreienberg et al. 2010).

Bei einem sehr kleinen Prozentsatz (5-10%) kann die Ursache erblich bedingt sein, nämlich durch eine genetisch fixierte Prädisposition. Verantwortlich dafür sind die Tumorsuppressorgene BRCA1 bzw. Breast Cancer1 und BRCA2 bzw. Breast Cancer2 (Nicoletto et al. 2001).

BRCA1 ist auf dem Chromosom 17 (17q21), BRCA2 auf dem Chromosom 13 (13q12-13) lokalisiert. Liegen Mutationen dieser Gene vor, so kann man davon ausgehen, dass ihre Trägerinnen ein 56%iges Risiko haben innerhalb von 75 Lebensjahren an einem Mammakarzinom zu erkranken (Healy 1997). Mehr als die Hälfte der Trägerinnen dieser mutierten BRCA-Gene erkranken bereits vor Erreichen des 50. Lebensjahres an Brustkrebs (Nicoletto et al. 2001).

Ein weiterer unabhängiger prognostischer Faktor ist das HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), welcher für die Erstellung der Prognose sowie für die Therapieplanung unerlässlich ist. Dieses Onkoprotein (Protein, welches an der Zellproliferation beteiligt ist) ist ein transmembröser Wachstumsfaktorrezeptor vom Typ Tyrosinkinase. Das Onkogen fördert sowohl die Tumorgenese als auch die Tumorprogression mit der Folge einer Erhöhung der HER2/neu positiven Tumorzelle auf das 100-fache. Eine Überexpression dieses Glycoproteins ist bei 20–30% aller invasiven Mammakarzinome zu finden und es besteht ein hohes Risiko an einem Rezidiv zu erkranken. Hervorgerufen wird die Überexpression von HER2/neu meist durch

Genamplifikation, d.h. es liegen mehr als zwei Kopien dieses Gens vor (Maass & Jonat W. 1983).

Da es sich um eine sehr aggressive und schnell wachsende Tumorart mit einem schlechten Ansprechen bei Behandlung mit Chemotherapie handelt, kommt in diesen Fällen die Anwendung einer Therapie mit dem, diesem Tumor entgegen gerichteten monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) zum Tragen. Der genaue Mechanismus dieser Wirkung ist allerdings noch unklar (McKeage & Perry 2002).

2. Fragestellungen zur Arbeit

Die Arbeit wird sich mit folgenden Fragestellungen auseinandersetzen:

Inwieweit ist die Epidemiologie und Mortalitätsrate von Mammakarzinomen in den letzten 50 Jahren fortgeschritten, und wie hat sich parallel dazu der medizinische Fortschritt entwickelt?

Wie haben sich die Untersuchungs- und Behandlungsmethoden verändert und haben sich dadurch die Heilungschancen verbessert und die Mortalitätsraten reduziert?

Wie haben sich die Entstehungsursachen für Mammakarzinome im Verlauf der letzten Jahrzehnte verändert?

Bis zu welchem Umfang haben Pestizide und Xenoöstrogene einen Einfluss auf die Erkrankung und deren Verlauf?

Wie schwerwiegend beeinflussen Lebensbedingungen oder die genetische Disposition die Erkrankung und deren Verlauf, aber auch die Heilung?

Welche Entwicklung wird im Hinblick auf die Heilungschancen und Mortalitätsraten in den nächsten Jahren prognostiziert?

3. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurde Literatur über die Epidemiologie des Mammakarzinoms ab dem Jahr 1960 verwendet. Es wurden zitierte Publikationen u.a. anhand der Literaturdatenbank PubMed Artikel aus relevanten Fachzeitschriften, Bibliotheken der Uni Wien sowie Metastudien verarbeitet.

Als einer der zentralen Punkte wird die Veränderung der Inzidenz- und Mortalitätsraten im deutschsprachigen Raum (unter Einbeziehung der Daten der Datenbanken der Statistik Austria und des Robert Koch-Instituts/RKI) der weltweiten Änderung der Lebensumstände und des medizinischen Fortschrittes gegenübergestellt.

Weitere Aspekte sind der Zusammenhang zwischen Mammakarzinomen und Risikofaktoren, die historische Entwicklung der Mortalitätsrate, die Veränderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und mögliche Entstehungsfaktoren sowie allfällige Veränderungen der Ursachen während der letzten 50 Jahre.

4. Ergebnisse

4.1 Mammakarzinome und Risikofaktoren im Überblick

Weltweit ist die Inzidenz mit über 1,1 Millionen Neuerkrankungen/Jahr an Mammakarzinomen die häufigste maligne Erkrankung (Parkin et al. 2002). In Deutschland sind jährlich über 55.000 Frauen von dieser Diagnose betroffen, das bedeutet, dass etwa jede 10. Frau daran erkrankt. Bei Betrachtung des mittleren Erkrankungsalters von 62 Jahren im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen ist der Prozentsatz an jüngeren Frauen relativ hoch. Die durch ein Mammakarzinom verursachte Sterberate beträgt ca. 18% und nimmt so, statistisch gesehen, den ersten Rang unter malignombedingten Mortalitäten ein. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 45 Jahren ist es derzeit die häufigste Todesursache (Possinger et al. 2000).

Die Voraussetzungen und Risikofaktoren an einem Mammakarzinom zu erkranken sind vielfältig und noch nicht vollständig aufgeklärt. Jedoch gibt es bereits eine Reihe bekannter Faktoren wie z.B. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Frauen mit später oder keiner Geburt, Übergewicht, regelmäßiger erhöhter Alkoholkonsum, Rauchen und geringe körperliche Aktivität, Alter, Ernährungs- und Umweltfaktoren. Diese und weitere Risikofaktoren werden in einem späteren Kapitel ausführlich beschrieben (Levi 2005).

Bei etwa 5% der betroffenen Frauen spielt die genetische Voraussetzung eine Rolle. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko liegt dann vor, wenn Verwandte der Patientinnen bereits an Brustkrebs erkrankt oder verstorben sind (Böcker et al. 2004).

In diesen Fällen kann man davon ausgehen, dass eine Keimbahnmutation vorliegt, welche mit den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 im Zusammenhang steht und es bei den davon betroffenen Frauen mit bis zu einer 80%igen Wahrscheinlichkeit in jungen Jahren zur Erkrankung an einem Mammakarzinom kommt (Böcker et al. 2004).

Im Vergleich zu den hohen Brustkrebsraten in den westlichen Ländern (Europa oder USA) tritt diese Erkrankung bei afrikanischen und asiatischen Völkern wesentlich seltener auf (Ward et al. 2004), jedoch wurde beobachtet, dass Frauen, die aus einer geographischen Region mit einer niedrigen Brustkrebserkrankungsrate (aus China, Japan, Malaysia, Philippinen, Thailand, Westafrika) in ein Land mit hohen Erkrankungsraten (USA, Australien) auswanderten, das erhöhte Risiko bereits in der ersten bzw. zweiten Generation übernommen hatten. Die hohen Brustkrebsraten in den westlichen Ländern sind somit auf genetischer Ebene nicht zu erklären (Parkin et al. 2001).

Etwa ab dem 30. Lebensjahr kommt es zu einer Erhöhung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken, bedingt durch eine möglicherweise fehlerhafte Zellteilung welche mit zunehmendem Alter, durch äußere Einflüsse wie Umweltbedingungen und eine ungesunde Lebensweise steigt (Kleine-Gunk 2004).

Um Wechselbeschwerden zu minimieren kommen Hormontherapien in Kombination mit Östrogenpräparaten zum Einsatz. Dies führt zu einer Erhöhung des Östrogenspiegels und damit zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko (Barth et al. 2003).

4.2 Historische Entwicklung der Mortalitätsrate bei Mammakarzinomen

4.2.1 Entwicklung seit 1960

Die häufigste Todesursache der weiblichen Bevölkerung in Deutschland wie in anderen westlichen Ländern, ist das Mammakarzinom (Husmann et al. 2010). Beispielsweise ist die Zahl der in den letzten 20 Jahren an dieser Erkrankung verstorbenen Frauen höher als die Zahl der seit dem ersten Weltkrieg gefallenen amerikanischen Soldaten (Evans 2002). Laut Statistik 2001 sind in Deutschland 17.504 Patientinnen an Brustkrebs verstorben, 1996 betrug die Zahl 18.876, 1991 waren es 15.043 und 1952 5.483 (Statistisches Bundesamt, 2003). In den USA ist seit 1980 ein Rückgang der Mortalitätsrate um ca. 2% pro Jahr errechnet worden (Bever 2001, SEER/www.seer.cancer.gov, Engel et al. 2003).

Mittlerweile konnte in den letzten Jahren hinsichtlich der Brustkrebsmortalität ein abnehmender Trend in den westlichen Ländern festgestellt werden. In manchen Ländern kam es in den letzten 10 bis 20 Jahren zu einer Stabilisierung bzw. zu einem langsameren Ansteigen. Ursache dafür ist in den westlichen Ländern die bessere medizinische Versorgung im Vergleich zu den Entwicklungsländern. Die Überlebensrate ist zwar in den letzten 50 Jahren angestiegen, demgegenüber hat sich die Inzidenzrate an Neuerkrankungen in allen Regionen weltweit seit 1973 erhöht, derzeit mit einem leichten Trend zur Stabilisierung. Ein Absinken der Sterberaten konnte in Europa bereits während der Jahre 1995 bis 2000 beobachtet werden und zwar mit einem jährlichen Rückgang von – 2,1% (Levi 2005).

Starke Rückgänge werden aus den meisten nordeuropäischen Ländern und Großbritannien, sowie aus einigen Zentral- und südeuropäischen Ländern (Deutschland, Österreich und der Schweiz) gemeldet (Arbyn et al. 2007). Jährlich versterben in der Bundesrepublik 17.000 Frauen an Brustkrebs (Husmann et al. 2010). Trotz Zunahme dieser Inzidenzrate in Deutschland seit 1980, ist die Mortalitätsrate seit Mitte der 1990er Jahre rückläufig (Husmann et al. 2010).

Zurzeit werden nodalnegative Tumorerkrankungen (es liegt kein Lymphknotenbefall vor) in vielen Fällen übertherapiert. Die Folgen sind eine finanzielle Belastung des Gesundheitssystems, die Patientinnen haben enorme Nebenwirkungen und es kommt zur Ausbildung von Spätschäden wie Zweitkarzinome (Braun et al. 2001).

Um einen besseren Krankheitsverlauf zu gewährleisten wurde und wird nach geeigneten Möglichkeiten gesucht. Es wird mehr denn je darauf geachtet tumorfreie Resektionsränder bei einer Operation zu erzielen, den TNM-Status festzustellen und mittels Tumormarkern den Status und ein Fortschreiten der Erkrankung zu überwachen (Braun et al. 2001).

Tumormarker sind Moleküle, welche sich bei der Entstehung oder durch das Wachstum maligner Tumore bilden, deren Aussagekraft aber nicht allzu groß ist. Diese Methode wird verwendet, um Zusatzinformationen bei der Diagnose, der Therapie, der Behandlungskontrolle und bei allfälligem Auftreten von Rezidiven zu erhalten. Diese Marker sind entweder Bestandteile der Krebszelle, sogenannte Tumorantigene oder sie bilden sich als Reaktion des gesunden Gewebes auf die Krebszelle. Beim Mammakarzinom ist der klinische Nutzen nur bei zwei Tumormarkern nämlich dem Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) und dem Carcinoembryonalen Antigen (CEA) nachgewiesen (Duffy 2006).

Diese beiden Tumormarker sind nicht für eine Primärdiagnose oder zum Screening geeignet, da sie nur über eine geringe Sensitivität und Spezifität verfügen (Duffy 2006).

Laut Statistik der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister bzw. GEKID beträgt der Anteil an Brustkrebserkrankungen 26,8%, wobei alle Krebserkrankungen mitberücksichtigt wurden (Engel et al. 2007). Bezogen auf 100.000 Einwohner stieg die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen im Mittel um 1% (Bastert 1994). Obwohl das mittlere Erkrankungsalter bei 62 Jahren liegt, erkranken jährlich 23.000 Frauen unter 60 Jahren (Engel et al. 2007).

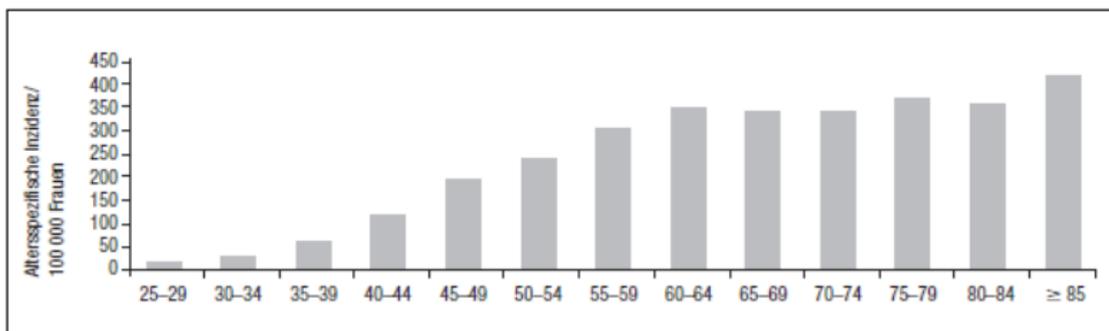


Abbildung 6: Altersspezifische Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland; entnommen aus Engel et al. 2007, S. 4, Abb.1

Statistik Austria publizierte eine detaillierte Erhebung der Erkrankungsdaten seit 1983 für Österreich, siehe Abb.7 (www.statistik.at).

Brust (C50) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983

Jahr	absolute Zahlen ¹⁾			altersstandardisierte Raten ²⁾			kumulative Raten ³⁾		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	3.385	34	3.351	32,5	0,8	56,4	3,4	0,1	5,8
1984	3.595	28	3.567	34,1	0,6	59,5	3,5	0,1	6,2
1985	3.544	34	3.510	33,5	0,8	58,5	3,4	0,1	6,0
1986	3.476	34	3.442	32,5	0,8	56,7	3,3	0,1	5,8
1987	3.602	31	3.571	33,9	0,7	59,6	3,4	0,1	6,1
1988	4.013	31	3.982	37,4	0,7	65,8	3,8	0,1	6,7
1989	4.066	21	4.045	37,5	0,4	66,5	3,8	0,0	6,8
1990	3.834	36	3.798	35,1	0,8	62,1	3,6	0,1	6,3
1991	3.957	23	3.934	36,4	0,5	65,1	3,7	0,1	6,7
1992	4.146	30	4.116	37,2	0,6	66,2	3,8	0,1	6,8
1993	4.456	43	4.413	39,9	0,9	71,4	4,0	0,1	7,3
1994	4.433	32	4.401	39,3	0,7	70,7	4,0	0,1	7,2
1995	4.431	35	4.396	39,3	0,7	71,2	4,0	0,1	7,3
1996	4.641	29	4.612	40,2	0,6	72,6	4,1	0,1	7,5
1997	4.932	52	4.880	42,6	1,0	77,3	4,3	0,1	8,0
1998	4.784	48	4.736	41,1	0,9	75,0	4,1	0,1	7,7
1999	4.648	38	4.610	39,8	0,7	73,2	4,0	0,1	7,4
2000	4.831	41	4.790	40,4	0,8	74,2	4,1	0,1	7,7
2001	5.008	42	4.966	41,9	0,8	77,7	4,3	0,1	8,1
2002	4.892	48	4.844	40,1	0,8	74,4	4,1	0,1	7,7
2003	4.964	56	4.908	40,1	1,0	74,1	4,1	0,1	7,8
2004	5.008	68	4.940	40,1	1,2	74,5	4,1	0,1	7,8
2005	4.918	51	4.867	38,7	0,9	72,2	3,9	0,1	7,5
2006	4.925	58	4.867	38,5	1,0	72,0	3,9	0,1	7,4
2007	4.833	44	4.789	36,8	0,7	69,0	3,8	0,1	7,2
2008	4.608	38	4.570	34,9	0,6	65,8	3,6	0,1	7,0

Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 08.09.2010). Erstellt am: 18.10.2010.
 1) Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. - 2) Jeweils auf 100.000 Personen / Männer / Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001. - 3) Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent.

Abbildung 7: Brustkrebsneuerkrankungen seit 1983 in Österreich, <http://www.statistik.at>

An Hand dieser Datenerhebung wurde errechnet, dass jährlich ca. 66/100.000 Frauen an einem Mammakarzinom erkranken und 18 Frauen daran versterben. In Österreich beträgt die Neuerkrankungsrate 28%. Das bedeutet, dass Brustkrebs die häufigste Karzinomerkrankung in Österreich ist. Ein leichter Anstieg bei den Neuerkrankungen zeigte sich zwischen 1997 und 2001 mit einem jährlichen Anstieg von 4.900 Fällen auf 5.000 Fälle, dann kam es zu einer Reduzierung auf 4.600 Fälle im Jahr 2007. Zu beobachten war ein Absinken der Sterbefälle von 1997 bis 2007 von 1.700 auf 1.500 Personen, siehe Abb. 8 (www.statistik.at).

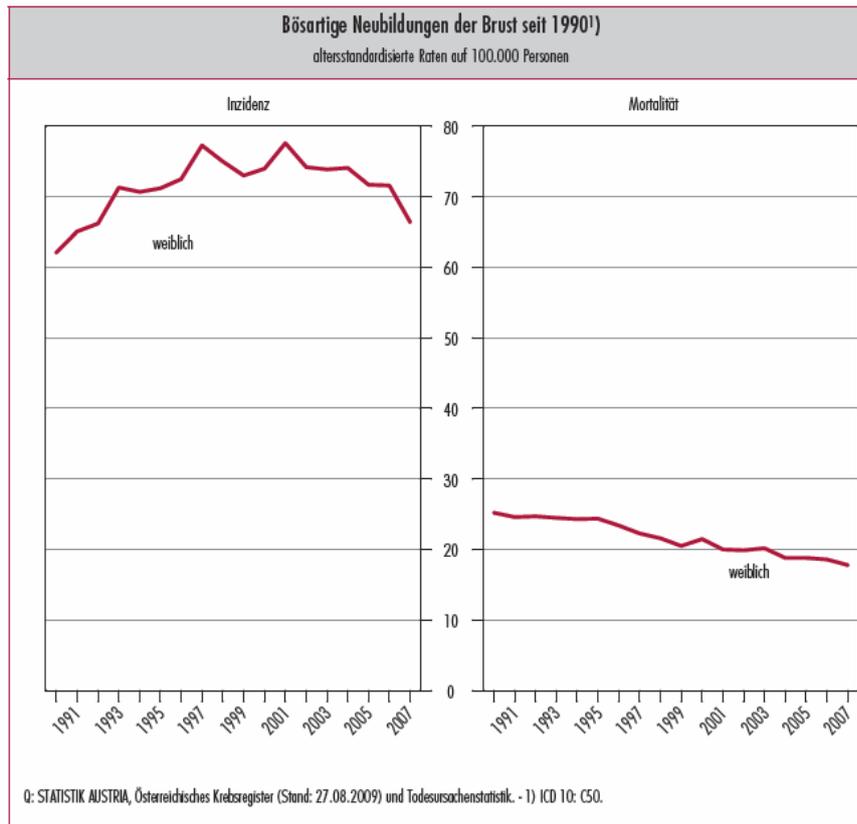


Abbildung 8: Entwicklung der Erkrankungsraten und Sterbefällen von Brustkrebs in Österreich von 1990 bis 2007; <http://www.statistik.at>

In den Jahren 1940 bis 1980 kam es durchschnittlich zu einem Anstieg der Mammakarzinomrate um jährlich 1,25%, ab 1990 war eine Stabilisierung zu erkennen. In jenen westlichen Ländern wie der USA, Kanada, England, Österreich und Deutschland (Autier et al. 2010), in welchen vermehrt auf Früherkennung und Prävention gesetzt wird, zeichnet sich ein leichtes Sinken von Inzidenz und Mortalität ab. Steigende Mortalitätsraten werden aus Spanien, Portugal, Griechenland, Italien und vor allem aus osteuropäischen Ländern wie Russland, Ukraine, Ungarn, Polen oder Rumänien gemeldet (Hirte et al. 2007; Levi et al. 2001; Tyczynski et al. 2004; Cléries et al. 2006). Weitere regionale Unterschiede werden unter Punkt 4.9.5. näher ausgeführt.

4.2.2 Gegenwärtige Situation

Laut Ergebnissen der Krebsforschungsbehörde der Weltgesundheitsorganisation WHO, die International Agency for Research on Cancer (IARC), erkranken weltweit jährlich 1,38 Millionen Frauen an Brustkrebs (Globocan 2008/<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>).

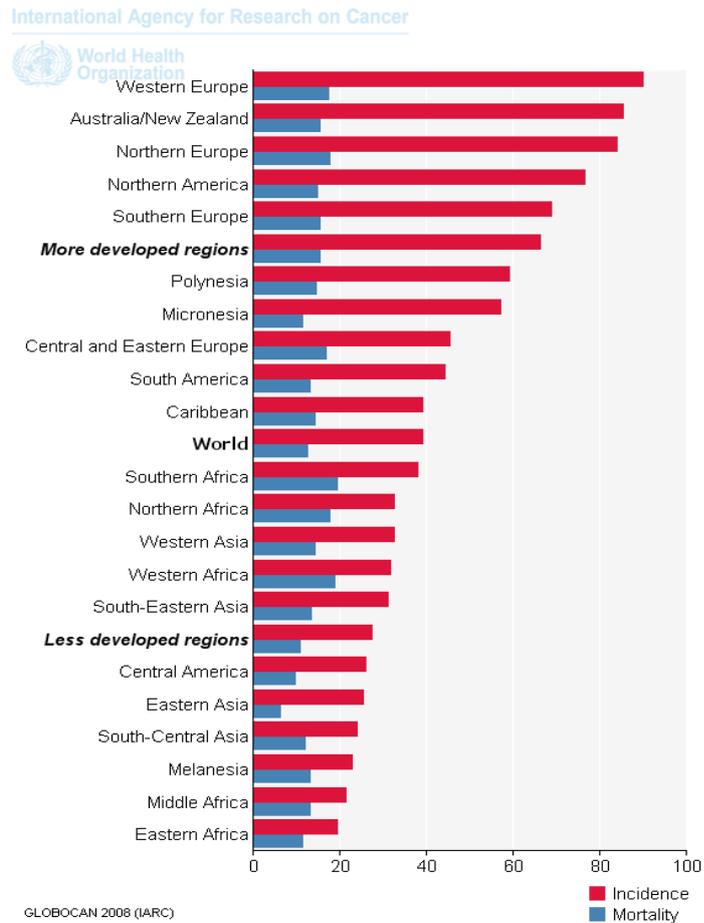


Abbildung 9: Weltweite Inzidenz und Mortalität pro 100.000 Einwohner;
Entnommen: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>

In Deutschland hat sich Brustkrebs inzwischen zur häufigsten malignen Erkrankung und Todesursache von Frauen entwickelt (Husmann et al. 2010). Es erkranken jährlich über 59.000 Frauen an Brustkrebs (Husmann et al. 2010)

jedoch variieren Inzidenz und Mortalität im Ländervergleich erheblich, (siehe dazu Tab.1).

Süd-Zentral-Asiatische Frauen weisen mit 24,0 (in %) / 100.000 die niedrigste Inzidenzrate im Vergleich zu Australien/Neuseeland auf, dort beträgt die Rate 85,5/100.000 oder West-Europa mit einer Rate von 89,9/100.000 (Ferlay et al. 2010).

Tabelle 1: Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität weltweit; Entnommen aus: Ferlay et al. 2010, S. 2903-2904, Tab. 6 und 7

Land	Inzidenz Rate/100.000 in %	Mortalitätsrate/ 100.000 in %
Australien/ Neuseeland	85,5	15,4
Süd-Amerika	44,3	13,2
Nord-Amerika	76,7	14,8
Süd-Zentral- Asien	24,0	12,0
Nord-Europa	84,0	17,8
West-Europa	89,9	17,5
West-Asien	32,5	14,3
Zentral-Ost- Europa	45,3	16,9
Ost-Asien	25,3	6,3
Süd-Europa	68,9	15,3
Zentral-Amerika	26,0	9,6

Zahlen für Deutschland und Europa sind Schätzungen unter Zugrundelegung von nicht standardisierten Bewertungsmaßstäben, wodurch

ein genauer Vergleich zwischen Erkrankungsraten und Sterbefällen nicht wirklich genau erfolgen kann. Folgende Daten wurden erhoben: Im Osten Deutschlands erkranken weniger Frauen als im Westen (Badenberg 2009), die Erkrankungsrate in Osteuropa ist im Vergleich zu Westeuropa niedriger (Husmann et al. 2010).

Im europäischen Vergleich liegt Deutschland hinsichtlich jährlicher Neuerkrankungen im Mittel (Abb. 10). Verantwortlich für die in den Mitgliedsstaaten herrschende unterschiedliche Inzidenz sind ethnische, soziale, und genetische Faktoren (Husmann et al. 2010).

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland im internationalen Vergleich in 2006, Fälle pro 100.00

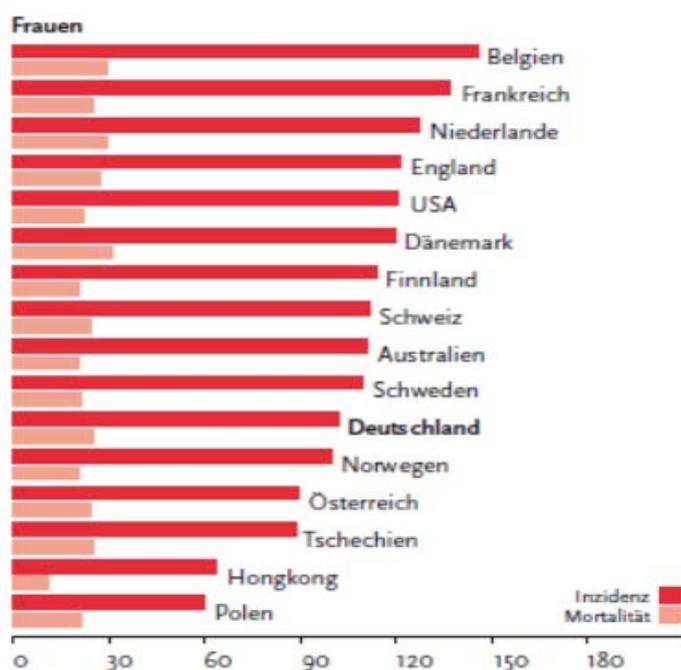


Abbildung 10: Internationaler Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität in Deutschland 2006 (entnommen aus: Husmann 2010, S. 59, Abb. 3.10.4)

Gegenwärtig steht Prävention im Vordergrund und man setzt verstärkt auf Maßnahmen zur Früherkennung. Wenn Brustkrebs in einem sehr frühen Stadium entdeckt wird kann man davon ausgehen, dass es noch nicht zur Bildung von Metastasen gekommen ist und die Heilungschancen dementsprechend groß sind. Des Weiteren wird durch Früherkennung die Mortalitätsrate gesenkt (Deutsche Krebshilfe 2008).

Im Folgenden wird die Entwicklung der Erkrankungs- und Mortalitätsraten behandelt, insbesondere im Hinblick auf den medizinischen Fortschritt und die Veränderung der Lebensumstände in den letzten 50 Jahren.

4.2.3 Prognostizierte Entwicklung

Erfreulicherweise ist in den entwickelten Ländern die Brustkrebsmortalität im Sinken begriffen; nach 5 Jahren beträgt die Überlebenschance in Deutschland ungefähr 80%, nach 10 Jahren ca. 70% (Coleman et al. 2003). Der Grund für diese Entwicklung ist vermutlich zum Einen auf die Einführung des Mammographiescreenings und dem damit verbundenen früheren Erkennen der Erkrankung, andererseits auf die besseren Therapiemöglichkeiten zurückzuführen (Deutsche Krebshilfe 2008). Bei nicht-metastasierenden Mammakarzinomen haben sich das Alter der Patientin, die Tumorgöße, der Lymphknotenstatus, der histologische Typ und das Grading als sehr gute Prognosefaktoren erwiesen. Außerdem sind Hormonrezeptor- und Menopausenstatus für die Entscheidung über die anzuwendende Therapie von großer Bedeutung (Silva & Zurrida 2007).

Mit zunehmendem Alter erhöht sich das Risiko an Brustkrebs zu erkranken was auch mit der Erhöhung der Brustkrebsinzidenz in Verbindung zu bringen ist, da der Anteil an älteren Menschen in der westlichen Bevölkerung steigt. Ein weiterer Grund für das Ansteigen der Inzidenz ist aber auch ein erhöhter Einfluss von negativen Umweltfaktoren und den oft ungesunden Lebensstil in den westlichen Ländern. Bis 2040 wird ein weltweiter Anstieg von zwei Millionen Fällen pro Jahr prognostiziert (Beral 2009).

Trotz der durch äußere Einflüsse bedingten Erhöhung an Krankheitsfällen wird es durch den medizinischen Fortschritt und die weitere Entwicklung immer genauere Diagnosen und besserer Therapiemöglichkeiten geben, die zu einem Absinken der Mortalitätsrate und zu einer Steigerung der Heilungserfolge beitragen können.

Man unterscheidet Subtypen verschiedener Brustkrebsarten (die sogenannten „intrinsic subtypes“) welche die Möglichkeit bieten genetische Profile von Brustkrebspatientinnen zu erstellen. In der einfachsten Klassifikation gibt es drei Subtypen deren Kennzeichen die An- oder Abwesenheit bestimmter Rezeptoren auf der Zelloberfläche und im Zellkern ist (Kreienberg et al. 2010).

4.3 Veränderungen der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in den letzten Jahrzehnten

Die größte Bedeutung für die Früherkennung von Brustkrebs ist die Erstellung der richtigen Diagnose. Im Vordergrund steht die bildgebende Diagnostik (Vlahou et al. 2003) mit den Verfahren der Mammographie, Mammasonographie und Magnetresonanztomographie. Mittlerweile kommen auch serologische Biomarker zur Früherkennung von Brustkrebs zum Einsatz (Kelloff et al. 2006; Duffy 2006).

Bis 1960 war die Mammographie kein Bestandteil von Routineuntersuchungen. Zu einer Änderung kam es aufgrund der Inzidenzzunahme an Brustkrebsfällen in den Industrienationen. Heute zählt diese Untersuchungsmethode zu den Routineuntersuchungen und in einigen Ländern erfolgte bereits die Einführung eines flächendeckenden mammographischen Screeningprogramms (Burghardt 2009).

Parallel dazu hat sich auch die Operationstechnik in den letzten Jahrzehnten wesentlich verändert. Früher wurde meist eine Mastektomie durchgeführt, heute wird in 70-80% der Fälle brusterhaltend operiert. Die Möglichkeit dazu ergibt sich aus den weiterentwickelten und genaueren Untersuchungsmöglichkeiten durch Mammographie, Ultraschall und Magnetresonanztomographie. Diese Verfahren spielen die wichtigste Rolle für

das frühzeitige Erkennen bei Brustkrebserkrankungen. Weitere Faktoren sind, dass viele Frauen an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, sehr gute operative Techniken sowie die Ausbildung spezieller Brustchirurgen (Wacker et al. 2007).

Ein entscheidender Parameter für die Erstellung einer Prognose im Falle eines invasiven Mammakarzinoms ist der axillare Lymphknotenstatus und die davon abhängige Therapie. Zur Analyse des Status der axillaren Lymphknoten erfolgt eine chirurgische Axilladisektion durch deren Ergebnisse eine 99-100%ige verlässliche Prognoserstellung möglich ist. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs bei Entnahme von mindestens 10 Lymphknoten auf weniger als 1,4% reduziert (Harbeck & Thomssen 2002). Geringe Erfolge für das Erkennen befallener Lymphknoten bieten Immunszintigraphie und PET-Verfahren, Ultraschall und CT-Untersuchungen. Die Erkennungsrate liegt hier bei maximal 50% (Heywang-Köbrunner et al. 2008).

Um die Mortalitätsrate bei Brustkrebs zu senken wäre es notwendig, den Tumor bereits in einer Größe von 0,5 cm zu erkennen und zu entfernen. Als dafür geeignet erscheint, mit gewissen Einschränkungen, das Mammographieverfahren wodurch z.B. Mikrokalkablagerungen erkannt werden welche eventuell Auslöser für eine Erkrankung sind (Sauer 2010). Eine genauere Befunderstellung wäre eine Abklärung mittels Magnetresonanztomographie worüber erste Studien aus den 1970er Jahren vorliegen (Grosse et al. 1997).

Durch teils widersprüchliche Aussagen (Humphrey & Ballard 1988, Witcombe 1988) und der erheblichen Kosten des Mammographie-Screenings verblieb es bis heute bei Kontrolluntersuchung mittels Mammographie (es darf kein begründeter Verdacht auf ein Mammakarzinom vorliegen). 1996 wurde eine in Schweden das Ergebnis einer durchgeführten Metaanalyse publiziert. Das Resultat ergab ein um 0,8% reduziertes Mortalitätsrisiko für

Brustkrebspatientinnen durch ein Screening Programm (Nyström 1996); welches einer Verringerung der Mortalitätsrate um 20% entsprechen würde (Mühlhauser 2004).

Seit 01. Jänner 2004 wurde das Mammographie-Screening in Deutschland für Frauen der Altersgruppe 50 und 69 Jahre zugelassen. Einzige Voraussetzung für eine Kostenbefreiung ist das Vorliegen der Versicherung bei einer gesetzlichen Krankenversicherung (Malek et al.2009).

4.4 Prävention

Aufklärungskampagnen in den Medien haben in den letzten Jahren zu einem verstärkten Bewusstsein in Richtung Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung (Prävention) von Brustkrebs in der Bevölkerung geführt.

Es ist zwischen primärer und sekundärer Prävention zu unterscheiden. Bei der primären Prävention werden Maßnahmen gesetzt, welche die Entstehung von Brustkrebs minimieren könnten wie beispielsweise eine möglichst gesunde Lebensweise, kalorienarmes Essen, sportliche Betätigung, wenig oder kein Alkohol und Verzicht auf Nikotin (Bissonauth et al. 2009).

Zur primären Prävention zählen auch die durch geführten Studien über die Anwendung von Tamoxifen (ist ein Antagonist zu Östrogen). Sie ergaben zwar eine signifikante Reduktion bei hormonabhängigen Brusterkrankungen wie z.B. dem DCIS ergeben (Cuzick et al. 2007) zeigten jedoch keine Auswirkung auf die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen (Wolf et al. 2007).

Unter sekundärer Prävention versteht man die Frühdiagnose einer bereits vorliegenden Erkrankung mittels eines Screening-Programmes. Diese präventive Maßnahme ermöglicht es auf breiter Basis (Reihenuntersuchungen) eine entstandene Brustkrebserkrankung in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen d.h. in einem nichtinvasiven, metastasenfremden Stadium zu diagnostizieren und damit eine Reduktion der Mortalitätsrate um 30-35% zu erreichen (Czikovits et al. 2009, Schopper et al. 2009).

Europaweit werden jährlich ca. 220.000 Brustkrebsfälle entdeckt, wovon ungefähr 32% letal enden. In Finnland und Schweden wurde Mitte der 1980er Jahre ein Brustkrebsfrüherkennungssystem (Screening-Programm) eingeführt und es konnte die Sterberate um ein Drittel gesenkt werden. Diese Untersuchungsmethode wurde danach auch von Großbritannien, Island, Irland, den Niederlanden und Belgien übernommen. Mittlerweile verfügt Europa über ein fast flächendeckendes regionales Screeningprogramm mit Ausnahme von Österreich und der Schweiz (Ponhold & Helbich 2010).

Die Beschlussfassung zur Einführung eines einheitlichen Screeningprogramms erfolgte im Jahre 1991 und am 02. Dezember 2003 wurde dafür eine Empfehlung durch den Rat der Europäischen Union zur Durchführung bevölkerungsbezogener Krebsvorsorgeprogramme abgegeben. 2007 wurde dieses Programm von 26 der damals 27 EU- Mitgliedsstaaten eingeführt (Abb. 11). Eine weitere positive Stellungnahme erfolgte seitens der WHO (World Health Organisation) auf Grund eigener Studien (IARC Handbook) welche zu ähnlichen Ergebnissen führten und zwar 30% Reduktion der Mortalitätsrate von Brustkrebs bei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren (Perry et al. 2008; Heywang-Köbrunner et al. 2008, Czikovits et al. 2009).

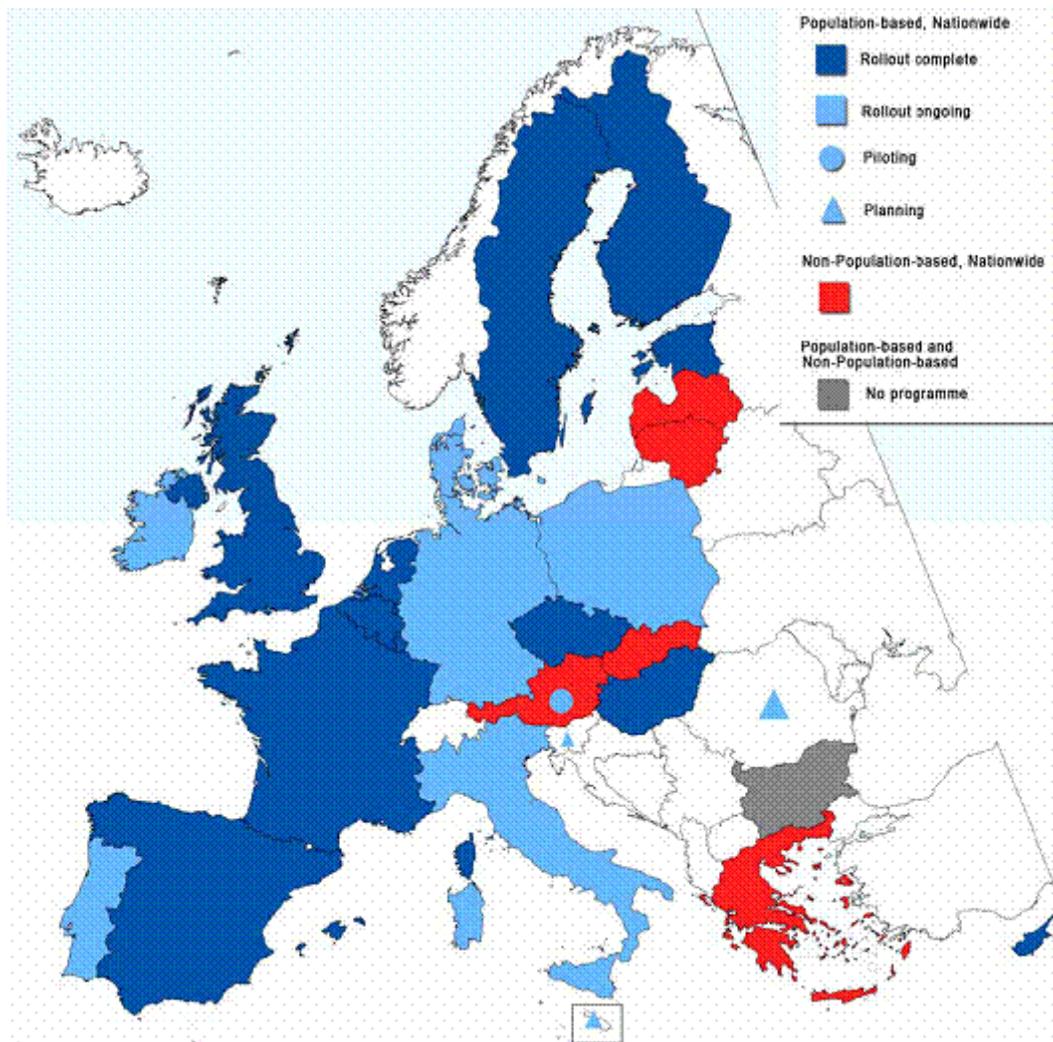


Abbildung 11: Europäische Screeningsituation 2007, Source: European Commission (DG SANCO, 2007); IARC (ECN and EUNICE projects, 2007, Screening Programms based on Mammography in the EU 2007
 Entnommen aus: Cancer screening in the European Union, 2008; Figure 3a; Seite 50

Sinnvoll erweist sich ein ökonomisches Screening-Programm ab dem 50. Lebensjahr (nicht relevant für Trägerinnen von BRCA1 und BRCA2 Genen). Frauen in den Altersgruppen 50 bis 69 Jahre sollten in einem Intervall von zwei Jahre dieses Screeningprogramm in Anspruch nehmen, da das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt (Czirkovit et al. 2009).

Eine in den Niederlanden für die Jahre 1975-2006 nach Einführung des Screening-Programmes durchgeführte Studie (Altersgruppe 50-75 Jährige) ergab ein Ansteigen der Mortalitätsrate bis 1994, verringerte sich aber dann um 2,3%-2,8%/Jahr für die Altersgruppe 55-74, ein Absinken wurde ab 2001 bei 75-84-Jährigen errechnet. Durch dieses Screening-Programm und den daraus resultierenden Therapien wurde eine Reduktion der Mortalitätsrate um 80% erreicht. Zu Grunde gelegt wurden dieser Studie statistische Daten der Medische Registratie (Otten et al. 2008).

Vergleichsweise ergab eine Studie aus Norwegen und Schweden einen Anstieg von ca. 50% an Inzidenz bei einem invasiven Mammakarzinom für Norwegen und ca. eine 45%ige Erhöhung für Schweden (Altersgruppe 50-69 Jahre). Diese unterschiedlichen Resultate dürften in den verschiedenen zur Anwendung gekommenen Screening-Programmen begründet sein (Roberts & Cooper 2001).

4.5 Bildgebende Verfahren

4.5.1 Mammographie

Mammographie ist ein System der computerunterstützten Detektion (CAD) speziell zur Diagnoseerstellung bei Brustuntersuchungen zur Erkennung von nicht invasiven Tumoren, welche auf Grund der Größe noch nicht tastbar sind (Loehberg et al. 2005). Die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren ist bei einem Dichtegrad C und D des Drüsenkörpers nicht mehr mit hundertprozentiger Sicherheit möglich (Huber et al. 2000). In diesen Fällen wäre eine Ultraschalluntersuchung notwendig. Nur bei einem Dichtegrad der Kategorie A und B sind die Ergebnisse eindeutig (Veronesi et al. 1995). Ein großer Vorteil wäre die Entwicklung geeigneter Programme zur Unterscheidung benigner bzw. maligner Tumore.

4.5.2 Mammasonographie

Bei der Mammasonographie handelt es sich um die Ultraschalluntersuchung der Brust. Mit diesem Verfahren lässt sich zwar die Größe des Tumors feststellen, aber auch hier ist eine Aussage bezüglich Benignität oder Malignität nicht wirklich möglich, zur weiteren Abklärung ist die Durchführung einer Biopsie erforderlich (Forouhi et al. 1994).

Die Sonographie bietet im Vergleich zur Mammographie eine für die Patientin wesentlich weniger belastende Untersuchungsmethode, die Tumorgöße wird genauer bestimmt und eine allfällige Veränderung des Nodalstatus der axillaren Lymphknoten ist besser möglich (Loehberg et al. 2005).

4.5.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Unter Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren auf Basis der Kernspinresonanz (physikalisches Prinzip) zu verstehen; auch bekannt unter dem Namen „Kernspintomographie“. Entwickelt wurde dieses Verfahren ab dem Jahr 1973 von Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield und in den folgenden Jahren immer mehr verfeinert. Heute wird sowohl die MRT als auch die Sonographie bei Brustkrebsvorsorgeuntersuchungen angewendet. Eine weitere Verwendung ist der Einsatz zur Unterscheidung zwischen einer Operationsnarbe und einem Rezidiv (Mandelbrot 1987). Ein Kostenersatz seitens des Krankenversicherungsträgers erfolgt nur in begründeten Fällen. Die MRT ermöglicht, unabhängig von der Struktur und der Dichte des Brustgewebes bestimmte Parameter welche auf eine Tumorerkrankung hinweisen, festzustellen (Weatherall et al. 2001). Die MRT liefert gegenüber der Mammographie wesentlich genauere Untersuchungsergebnisse, speziell nach voran gegangener Chemotherapie (wird zur Reduktion der Tumorgröße eingesetzt) (Rieber et al. 2002) oder nach einer allfälligen Tumorrückbildung und bietet eine sehr gute Möglichkeit den Krankheits- und Therapieverlauf zu überwachen (Abraham et al. 1996).

4.6 Serologische Biomarker

Serologische Biomarker (Tumormarker) sind meistens Proteine mit Lipid- oder Kohlenhydratanteilen. Dabei handelt es sich um Makromoleküle welche im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zu finden sind und bei bösartigen Krankheiten eine unterschiedliche Konzentration aufweisen. Sie geben Hinweise auf das Vorhandensein von bösartigen Prozessen im Körper. Gebildet werden sie entweder von den Tumorzellen direkt oder von anderen Zellen welche eine Krebserkrankung auslösen (Kelloff et al. 2006).

Inhaltlich werden drei Arten von serologischen Biomarker unterschieden. Diagnostische, prädiktive und prognostische Marker (Duffy 2006).

Für das Erkennen eines Mammakarzinoms wurden die Tumormarker CEA, CA15-3, CA27.29, TPA, TPS und die extrazelluläre Domäne von HER2 (ein transmembröser Wachstumsfaktor) getestet, wobei von diesen vorangeführten Tumormarkern lediglich CEA und CA15-3 zu Kontrollzwecken bei Mammakarzinomen verhältnismäßig aussagekräftig sind (Duffy 2006).

Der Tumormarker CEA ist ein onkofetales Antigen, bei Vorliegen eines erhöhten Wertes kann ein bereits metastasierender Tumor vorliegen aber es kann sich ebenso um eine benigne Erkrankung handeln. Das gleiche gilt für den im Serum zu findenden serologischen Marker CA15-3. Vorteile serologischer Biomarker gegenüber konventionellen Methoden sind ihre größere Verlässlichkeit bei wissenschaftlichen Messungen und dadurch genauere Ergebnisse und sind kostengünstiger. Für die Erstellung einer Primärdiagnostik bzw. für ein serologisches Screening sind bis dato kein Biomarker bekannt (Cheung et al. 2000).

4.7 Erkennungsraten von Mammakarzinomen aufgrund der veränderten Behandlungsmethoden und neuer technischer Möglichkeiten

Die Erstellung einer Diagnose erfolgt zunächst durch das Abtasten der Brust nach Knoten. Bei Vorliegen wird eine Mammographie, Sonographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt. Erhärtet sich der Verdacht bezüglich des Vorliegens eines Tumors wird vor einem allfälligen chirurgischen Eingriff eine Feinnadelbiopsie durchgeführt und das entnommenen Gewebe histologisch auf Tumorzellen untersucht (Vlahou et al. 2003).

Kleine, noch nicht metastasierende Mammakarzinome haben eine wesentlich bessere Aussicht auf Heilung gegenüber bereits metastasierenden größeren Tumoren (Leis 1989).

Bei Patientinnen mit einem nodalnegativen Status (Tumorgöße unter 0,5 cm) beträgt die Überlebensrate bei 99,2%, bei einer Tumorgöße über 5 cm beträgt die Rate jedoch nur mehr 82,2% und es findet sich ein direkter Zusammenhang zwischen %en der Jahresüberlebensrate und Tumorgöße. (Clark et al. 1998). Bei einer Diagnose im ersten Stadium sind Heilungen möglich (Leis 1989). Es liegen die Überlebensraten bei Stadium 0 bei 99%, bei Stadium 1 und einer Tumorgöße bis 2 cm bei 90-95%, bei Stadium 2 und einer Tumorgöße von 2 bis 5 cm bei 72-75% und bei Stadium 3 und einer Tumorgöße von mehr als 5 cm bei 40-45%. Nicht außeracht zu lassen ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Patientinnen ohne befallene Lymphknoten überleben bis zu 80% die ersten fünf Jahre ohne ein Rezidiv, bei 4-10 befallenen Lymphknoten sinkt der Prozentsatz bereits auf 50% und bei mehr als 20 befallenen Lymphknoten überleben noch ca. 20% (Müller 2006).

Bei Vorliegen eines Mammakarzinoms mit Metastasen ist eine vollständige Heilung ausgeschlossen. Durch den Einsatz einer Strahlen- oder Chemotherapie und den Einsatz von Morphinen kann lediglich das Ausmaß der Schmerzen oder die weitere Verbreitung von Metastasen eventuell eingedämmt werden. Wenn sich bereits Metastasen in der Lunge angesiedelt haben können diese möglicherweise operativ entfernt werden. Gelangen Tumorzellen in den Knochen, verursachen sie durch Abgabe von Substanzen einen beschleunigten Knochenabbau und damit verbunden, das Auftreten von Knochenbrüchen bei geringster Druckeinwirkung sowie eine erhöhte Freisetzung von Kalzium. Durch die ins Blut abgegebene erhöhte Kalziummenge kann es zur Schädigung von Herz- und Nierentätigkeit kommen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. 2006).

4.7.1 Histologie

Wird im Rahmen einer Brustuntersuchung oder einer Mammasonographie ein suspekter Tastbefund erhoben erfolgen zur Absicherung der Diagnose eine Coreneedle-Biopsie (CNB) oder eine vakuumassistierte Biopsie (VANB) wobei die VANB der CNB überlegen ist, da eine größere Gewebeprobe entnommen werden kann. Die Probenentnahme erfolgt unter Lokalanästhesie und hinterlässt lediglich kleine Narben. Die entnommene Probe wird auf eine krankhafte Gewebsveränderung oder Mutation des HER2-Rezeptors histologisch untersucht da es nicht möglich ist, mittels Feinnadelbiopsie eine solche Diagnose zu erstellen. Die Einteilung erfolgt nach der B-Klassifikation und ist eine Empfehlung der European Working Group for Breast Screening und Pathologie, erfolgt in fünf Klassifikationen und wird in europäischen Ländern mit Mammographiescreening angewendet (Perry et al. 2006).

Einteilung nach Perry et al. 2006:

1. Klassifikation B1: Es handelt sich um normales Gewebe, lediglich bei Unterschieden in verschiedenen Bildgebungen wäre eine neuerliche Biopsie durchzuführen.
2. Klassifikation B2: Beinhaltet benigne Veränderungen, es ist keine weitere Veranlassung zu treffen.
3. Klassifikation B3: Hier liegen maligne Veränderungen vor und es ist eine weitere Biopsie zur Abklärung zu veranlassen.
4. Klassifikation B4: Vor Therapiebeginn ist eine interdisziplinäre Absprache erforderlich.
5. Klassifikation B5: Hier ist immer eine Therapie nötig (Tab. 2).

Handelt es sich um einen gutartigen Tumor wie z.B. das Fibroadenom kann dieses statt durch einen operativen Eingriff mit einer entsprechenden

Therapie zum Verschwinden gebracht werden. Maligne Veränderungen hingegen müssen chirurgisch behandelt werden.

Tabelle 2: B-Klassifikation lt. European Working Group for Breast Screening, ACO, Pathologie, Mammakarzinom [4.2], Februar 2010

Entnommen aus: ACO-ASSO; www.aco-asso.at; MK Unterlagen/Manual Mammakarzinom – tabelle b-klassifikation.mht

Klasse	Definition	Empfehlung
B1	nicht interpretierbares oder normales Gewebe z.B. Artefakte, Blutungen	weitere Diagnostik erforderlich
B2	benigne Läsion z.B. Fibroadenom, fibrozystische Veränderungen, Fettgewebsnekrosen, Abszess, Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie ohne Atypien	Diagnostik ist abgeschlossen
B3	Läsion mit unsicherem malignem Potential - papillare Läsionen - radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Adenose - lobuläre intraepitheliale Neoplasie - atypische duktale Hyperplasie - Phylloides tumor - Zylinderzellmetaplasie oder -hyperplasie mit Atypien	Interdisziplinäres Konsilium Weitere Therapie erst nach interdisziplinärem Konsilium erlaubt In der Regel weitere diagnostische Biopsie nötig
B4	Verdacht auf Malignität z.B. tumorverdächtige Zellen an der Außenfläche der Stanze, tumorverdächtige Zellen in Blutgerinnsel	Weitere diagnostische Biopsie erforderlich KEINE sofortige Therapie erlaubt!
B5	maligne Läsion	
B5a	a) DCIS / auch: lobuläre Neoplasie (CLIS) pleomorpher Subtyp G3 oder lobuläre Neoplasie mit Komedonekrosen	Therapie erforderlich
B5b	b) invasives Karzinom	
B5c	c) Maligne, Invasion nicht sicher beurteilbar	
B5d	d) anderes Malignom (z.B. Lymphom)	

Für die Bestimmung des Regressionsgrades eines Tumors, d.h. der Grad der Rückbildung des Primärtumors durch Chemo- oder Hormontherapien, wird das System der UICC (Union internationale centre le cancer) herangezogen. Die Einteilung der Stadien in diesem Systems unterscheidet zwischen totaler, teilweiser und keinem Vorliegen einer Tumorregression wobei auch der Status der Lymphknoten mit einbezogen wird (Symmans et al. 2007).

4.7.2 Früherkennung

Einer der wichtigsten Faktoren ist der Zeitpunkt der Feststellung eines bösartigen Knoten in der Brust. Damit bestätigt sich auch die Wichtigkeit der monatlichen Selbstuntersuchung welche zu einem frühen Erkennen eines Tumors beitragen kann (Albert U.S., Schulz K.D. 2002). Das Abtasten der Brust sollte kurz nach der Menstruation durchgeführt werden, da in der zweiten Zyklushälfte (Corpus-luteum-Phase) eine sehr hohe Gewebdichte vorliegt und ein allfälliger Knoten nicht ertastet wird (Thomas et al. 1997).

Die Zellteilung und der Zelltod (Davis 2005) unterliegen beim gesunden Menschen einem genau geregelten Ablauf (Arends & Wyllie 1991). Eine Fehlsteuerung dieses Prozesses führt zu einem unkontrolliertem Zellwachstum, einer Störung während der Mitose und es kommt zur Bildung von gutartigen oder bösartigen Tumoren (Silbernagel & Despopoulos 2007). Krebszellen besitzen die Fähigkeit das Nachbargewebe zu infiltrieren und in die benachbarten Gefäßwände einzudringen (zu metastasieren) wenn nicht rechtzeitig in diesen Vorgang eingegriffen wird. Veränderungen der DNA wie das Vorliegen eines defekten genetischen Codes können dazu führen, dass z.B. entartete Zellen trotz Sauerstoffmangel durch Angiogenese überleben d. h. sich eine eigene Blutversorgung aufbauen (Almog 2010).

Frauen ab dem 30. Lebensjahr haben die Möglichkeit an einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung teilzunehmen. Zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr ist es ratsam, sich jedes zweite Jahr einer Mammographieuntersuchung zu unterziehen (Heywang-Köbrunner 2008). Sollte ein Knoten diagnostiziert werden erfolgt zusätzlich eine Sonographie der Brust um einen Verdacht auf Brustkrebs ausschließen zu können. Liegt ein nicht genau zu definierender Knoten vor wird, um absolute Sicherheit zu gewährleisten, eine Biopsie mittels Hohlnadel erfolgen (Heywang-Köbrunner et al. 2003, O'Mahony 2001). Ergibt die entnommene Gewebeprobe das Vorhandensein von Krebszellen, folgen weitere Untersuchungen in Richtung bestimmter Strukturen (Hormon- oder Wachstumsrezeptoren) und die Überprüfung der im Blut befindlichen Tumormarker. Des Weiteren muss über das Lymph- und Blutgefäßsystem abgeklärt werden, ob bereits eine Metastasenbildung vorliegt (erfolgt mittels bildgebender Verfahren). Als unterstützende Maßnahme erweist sich die Erstellung eines Knochenszintigramm (erfolgt mittels schwach radioaktiv angereicherter Substanzen) positiv, wodurch eine Metastasierung festgestellt werden kann (Rieber et al. 2002).

4.8 Erfolge und Misserfolge im Behandlungsprozess

Die Therapieformen der Behandlung von Brustkrebs sind von verschiedenen Parametern abhängig. Von der Größe und der Stelle an der sich der Tumor befindet, vom jeweiligen Stadium und dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patientin und deren Alter. Es wird zwischen invasiven und nicht invasiven Formen der Behandlung unterschieden. Die invasive Form ist die chirurgische Entfernung des Tumors, während es sich bei der nicht invasiven Methode um Therapieformen wie Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie oder Antikörpertherapie handelt. Bei den operativen Eingriffen wird zwischen brusterhaltender Operation oder einer Amputation der gesamten

Brust unterschieden. Von Ende des 19. Jahrhunderts bis in die 1980er Jahre erfolgte die chirurgische Entfernung der ganzen Brust ohne Beachtung der Ausbreitung des Mammakarzinoms und eines allfälligen Lymphknotenbefalls. Diese Operationsmethode geht auf die von Rotter und Halsted Ende des 19. Jahrhunderts empfohlene Erkenntnis zurück und beinhaltet die Entfernung der gesamten Mamma, des Musculus pectoralis major und sämtlicher axillarer Lymphknoten (auch ohne Befall von Krebszellen). Die damalige Lehrmeinung basierte auf der Erkenntnis, dass es sich bei Brustkrebs um eine örtlich fortschreitende Erkrankung handelt und daher radikal und weitläufig auch ein Großteil des gesunden Gewebes entfernt werden muss (Halsted 1894). Nachdem man feststellen musste, dass diese Operationsform hinsichtlich der Überlebenschance der betroffenen Patientin keinen Vorteil erbrachte, wurde von Patey eine moderatere Form der Mastektomie eingeführt, welche in den 1980er Jahren zur Standardmethode bei Brustkrebsoperationen wurde (Patey 1967). Bei dieser Methode kam es zur Entfernung des Brustdrüsenkörpers, des Mamillen-Areola-Komplexes sowie der Pektoralisfaszie und der axillaren Lymphknoten aber unter Erhaltung der Thoraxwand. Damit erreichte man ein auch für die Patientinnen annehmbareres Resultat (Kreienberg et al. 1998).

Heute wird versucht möglichst brusterhaltend zu operieren, nur den Tumor zu entfernen (bei nodalnegativen Patientinnen) und die Überlebenschance durch eine Bestrahlung zu erhöhen. Man kam zu der Erkenntnis, dass bei den Stadien 1 und 2 einer Mammakarzinomerkrankung die gleichen Raten in Bezug auf Überleben und Rezidive, aber im Hinblick auf eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit und aus kosmetischer Sicht bessere Erfolge erzielt werden können als bei der modifiziert radikalen Mastektomie (Veronesi et al. 1986).

Bei Mammakarzinomen der Größe 2cm bis 5cm ergaben sich die gleichen Überlebenszeiten und metastasenfrien Abschnitte, einziger Unterschied gegenüber der Mastektomie lag in der Höhe der Rezidivrate von

12% gegenüber einer Rate von 20% nach einer brusterhaltenden Operation (van Dongen et al. 2000).

4.8.1 Invasiver Eingriff

Bei einem invasiven Eingriff handelt es sich um eine operative Entfernung eines Tumors im Weichteilgewebe. Je nach Größe erfolgt die Entfernung der Brust zur Gänze oder nur teilweise. Prognose und nachfolgende Therapien sind von der Beschaffenheit des Tumors abhängig (Bauer 2006).

Krebserkrankungen waren bereits ungefähr 460 v. bis 370 v.Ch. bekannt, also schon zur Zeit des Hippokrates von Kos (berühmtester Arzt der Antike). Brustkrebs hatte damals eine äußerst schlechte Prognose, sodass lediglich eine Operation in Frage kam. Erst ab dem 16ten Jahrhundert begann sich in Europa die Chirurgie weiter zu entwickeln und man fand neue verschiedene Operationstechniken und Therapien zur Bekämpfung des Mammakarzinoms. Im Jahre 1774 erhob der französische Chirurg und Mitbegründer der experimentellen Krebschirurgie Bernard Peyrilhe (1735–1804) die Forderung nach einer Radikaloperation bei Mammakarzinomen (Wilmanns J.C. 1995), wobei nicht nur der Tumor mit der Brustdrüse sondern auch der Musculus pectoralis major und minor sowie sämtliche axillaren Lymphknoten entfernt werden sollten. Auch von Josef Rotter (1857 -1924) und William Stewart Halsted (1852-1922) wurde diese neue Methode befürwortet (Rotter 1899, Halsted 1907). Zu dieser Zeit war es ein großer Erfolg, da nach einem Zeitraum von drei Jahren nach erfolgter Tumorentfernung noch ungefähr 50% der operierten Frauen am Leben waren. Die Überlebenden hatten allerdings mit sehr großen Nachwirkungen wie beispielsweise Lymphödemen zu kämpfen. Danach wurde die sogenannte superradikale Mastektomie durch Owen H. Wangensteen (1898-1981) eingeführt die aber keinerlei weitere Erfolge im

Hinblick auf eine höhere Überlebensrate zu verzeichnen hatte (Wangensteen 1952).

Eine Beschreibung des englischen Chirurgen Patey aus den 1940er Jahren besagt, dass zwischen der radikalen und modifiziert radikalen Mastektomie (der M. pectoralis wurde nicht entfernt) hinsichtlich der Heilungschancen kein Unterschied zu erkennen war (Patey et al. 1948). Laut Fisher et al. 1995 war auch kein Unterschied zwischen Mastektomie und brusterhaltender Operation mit oder ohne Bestrahlung zu erkennen. Jedoch 12 Jahre später wurde davon ausgegangen, dass bei brusterhaltender Tumorentfernung und nachfolgender Bestrahlung sich das Gleichgewicht zu Gunsten der letztgenannten Methode verlagert hat (Fisher et al. 1995).

Man kam zu der Erkenntnis, dass es sich beim Mammakarzinom um eine auf dem Lymphweg entstandene und durch den Bluttransport verbreitete Erkrankung (lymphogene, hämatologische Streuung) handelt („Fisher-Doktrin“, Fisher B. Deutsches Ärzteblatt 97, Heft 1-2, S.: 38; 10.01.2000) und man wandte sich weniger invasiven Verfahren mit größerem onkologischem Erfolg und einer Steigerung der Lebensqualität der Patientinnen zu. Man ging immer mehr in Richtung brusterhaltender Operationsmethoden und weiteren Behandlungen wie Chemotherapie über. Heute werden nodalnegative Patientinnen adjuvant behandelt und man ist generell zu einer moderateren Methode zur Entfernung bösartiger Tumore übergegangen (Mansel et al. 2004).

Bei der Operation wird der Wächterlymphknoten entfernt und es erfolgt eine histologische Untersuchung auf das Vorliegen von Metastasen. Bei Vorliegen von Tumorzellen wird eine Axilladisektion durchgeführt und sämtliche Lymphknoten auf Tumorzellen untersucht. Befinden sich Metastasen im Wächterlymphknoten, so wird dieser und die befallenen Lymphknoten entfernt (Bauer 2006). Dadurch kann es zu einer Einschränkung der Beweglichkeit des Armes und zu einem Lymphödem, einer schmerzhaften Schwellung, kommen

(vgl. Radina & Armer 2001). Ferner können dadurch Reaktionen wie Angst und Schmerzen die nach der Operation auftreten Auslöser für Störungen des Selbstbewusstseins Änderungen des Sexualverhaltens und einer verminderte Lebensqualität sein (Isermann et al. 2006).

Nach Bauer (2006) kommen je nach Lage, nach der Tumorgroße, der Histopathologie und dem Wunsch der Patientin, verschiedene Operationsmethoden zur Anwendung:

4.8.1.1 Brust erhaltende Therapie (BET)

Unter BET versteht man eine Tumorexzision wobei der Wächterlymphknoten entfernt und, wenn erforderlich, eine Axilladisektion durchgeführt wird. Die weitere Vorgangsweise, z.B. die Durchführung einer Strahlentherapie, ist vom Status der Lymphknoten abhängig (Bauer L. 2006). Durch Entfernung der Lymphknoten kann es zu einer Bewegungseinschränkung des Armes oder zu ausgedehnten Stauungen durch die Ansammlung von Lymphflüssigkeit kommen (Radina & Armer 2001).

In den letzten Jahren hat sich diese Methode weitgehend durchgesetzt und ist auch in Bezug auf den physischen und psychischen Zustand der Patientin von großem Vorteil (Bauer 2006).

4.8.1.2 Mastektomie

Eine Mastektomie erfolgt dann, wenn es der Wunsch der Patientin oder eine BET wegen der Größe des Tumors nicht mehr möglich ist und es wird die

komplette Brust entfernt. Man unterscheidet zwei Arten der Mastektomie, eine modifizierte radikale Mastektomie wobei Brustdrüse und Muskelfaszie entfernt werden und eine sogenannte Haut sparende Mastektomie mit Axilladisektion wobei aber ein größerer Anteil an Hautmaterial für einen späteren Brustaufbau aus eigenen Geweben erhalten bleibt. Eine Rekonstruktion der Brust kann gegebenenfalls auch mittels Implantaten erfolgen (Bauer 2006).

4.8.2 Strahlentherapie

Meist erweist sich nach einem chirurgischen Eingriff eine Strahlentherapie für notwendig. Es gibt verschiedene Anwendungsmöglichkeiten, die am häufigsten verwendeten sind jene nach Kraus-Tiefenbacher & Wenz 2006). Nach einer BET wird die Restbrust einer Strahlentherapie unterzogen um ein Rezidiv zu vermeiden; die Thoraxwand wird nach einer Mastektomie bestrahlt um das mögliche Auftreten eines Fernmetastasenrezidivs zu reduzieren. Nicht auszuschließen sind Schäden wie: Teleangiektasen (6%), Armlymphödem (<6%), Unterhaut und Brustfibrose (2-5%), Pneumonitis, Pleuraerguss, Perikardfibrose, Plexusläsionen und Rippennekrosen (je 1%). Durch die Bestrahlung kann es bis zu 3 Monaten danach zu normalen Gewebsreaktionen des bestrahlten Gewebes kommen, wie Rötungen der Haut oder Schwellungen des Gewebes. Desweiteren können Schmerzen und Bewegungseinschränkungen auftreten (Kraus-Tiefenbacher & Wenz 2006).

4.8.3 Chemotherapie

Chemotherapie wird bei vorliegendem oder bereits entferntem Mammakarzinom eingesetzt, um allenfalls noch im Körper vorhandene Krebszellen mittels Zytostatika (Wirkstoffe, die eine Zellteilung verhindern) zu vernichten (Zeimet et al. 2007). Davon sind aber nicht nur die Tumorzellen sondern auch gesunde Zellen betroffen. Die unterschiedlichen Arten der Verwendung von Chemotherapeutika und deren Anwendung sind in verschiedenen Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften beschrieben. Der Einsatz von Chemotherapie führt nachweislich zu einer wesentlich verbesserten Prognose in Verbindung mit einer höheren Überlebenschance (Söling 2006).

Aufgrund der unterschiedlichen pharmakologischen Zusammensetzung der Chemotherapien werden diese in verschiedene Kategorien eingeteilt (Zeimet et al. 2007):

- **Kurative Therapie:** Ziel dieser Behandlung ist eine Heilung, aber es sind sehr starke Nebenwirkungen zu erwarten.
- **Palliative Therapie:** Da hier mit einer Heilung nicht mehr gerechnet werden kann, steht die Lebensqualität im Vordergrund.
- **Adjuvante Therapie:** Diese Therapie erfolgt nach einem chirurgischen Eingriff als unterstützende Maßnahme und den Aussichten auf Heilung.
- **Neoadjuvante Therapie:** Sollte zu einer Verkleinerung des Tumors führen, um diesen operativ entfernen zu können.

Die Entscheidung darüber, welche Art der Chemotherapie zum Einsatz kommt ist abhängig vom Nodalstatus, der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten, der Tumorgöße, dem Hormonrezeptorstatus, dem Grading, dem Menopausenstatus und dem Lebensalter der Patientin (Söling 2006).

Keine der derzeit verwendeten Chemotherapien ist ohne Nebenwirkungen (Söling et al., 2006; Farrell, Heaven, Kunkel et al. 2002, Cowan & Hoskins 2007), häufig kommt es zu Müdigkeit, Leistungsminderung, Übelkeit, Haarausfall und zur Schädigung von gesundem Gewebe (Söling et al. 2002; Söling 2006). Einige der Nebenwirkungen wie Durchfälle, Verstopfungen oder Sodbrennen können durch richtige Ernährung oder durch Medikamente teilweise verhindert werden. Um weitere Nebenwirkungen wie Störung der Blutbildung und dadurch bedingt eine erhöhte Infektanfälligkeit möglichst gering zu halten, sind engmaschige ärztliche Kontrollen notwendig (Cowan & Hoskins 2007).

4.8.4 Hormontherapie und Antikörpertherapie

Von großer Bedeutung ist bei Vorliegen eines Mammakarzinoms die Behandlung mittels Hormontherapie oder Antikörpertherapie da dadurch eine Chemotherapie verhindert oder deren Anwendung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen kann (Söling 2006). Ca. 60 bis 75% aller Brusttumore sind auf Vorliegen positiver Östrogenrezeptoren zurückzuführen und betreffen sowohl prä- wie auch postmenopausale Frauen. Durch Anwendung der Hormontherapie soll verhindert werden, dass Östrogene an Rezeptoren hormonabhängiger Brustkrebszellen binden können, da ein hoher Östrogenspiegel zu einer Erhöhung der Proliferationsrate der Krebszellen führt. Die Antihormontherapie bewirkt eine Blockade des Östrogenrezeptors und verhindert somit eine stärkere Zellproliferation (Knabbe 1998).

Auf der Oberfläche der Zellen des weiblichen Brustdrüsengewebes befinden sich Rezeptoren für Östrogene oder Progesteron. Solche Bindungsstellen befinden sich auch auf der Oberfläche der Brustkrebszellen, Östrogen kann hier andocken und löst das Wachstum von Krebszellen aus. Der

Nachweis für das Vorhanden solcher Tumorzellen erfolgt durch Entnahme einer Gewebeprobe und Erstellung eines pathologischen Befundes. Bei einem positiven Ergebnis kann eine Hormontherapie durchgeführt werden, wodurch eine Senkung des Östrogenspiegels bewirkt wird. Bei Erkrankung an einem Mammakarzinom ist der Östrogenrezeptor ein wichtiger Marker für die Prognose und die anzuwendende Therapie (Dickson & Lippmann 1988).

Das Vorkommen von Östrogenrezeptoren kann intrazellulär oder membranständig sein und die Aktivierung erfolgt über ligandenunabhängige oder ligandenabhängige Wege. Es kommt zur Bindung an den Rezeptor und zur Entstehung eines Hormon-Rezeptor-Komplexes welcher an das „estrogen response element“ (ERE) bindet. Diese Bindung löst eine Aktivierung östrogenabhängiger Gene aus (Hanstein et al. 2004).

Entdeckt wurde der Östrogenrezeptor in den sechziger Jahren (Toft & Gorski 1966). Die Hormontherapie bewirkt eine Änderung der das Wachstum fördernden Wirkung körpereigener Hormone welche das Zellwachstum beschleunigen. Die Therapie kann medikamentös durchgeführt werden oder durch eine operative Entfernung der Eierstöcke (Baum et al. 1991).

Meist wird das Antiöstrogen Tamoxifen verabreicht. Es verhindert die Bindung des Östrogens an den Rezeptor indem es selbst an diesen bindet. Diese Einführung der adjuvanten endokrinen Therapie erbrachte bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem positiven Nodalstatus und östrogen- positiven Rezeptor in den Jahren 1985 bis 1997 eine Reduktion der Mortalitätsrate zwischen 10% und 30% (Vervoort et al. 2004).

Ab August 2000 wurde der Wirkstoff Trastuzumab (Herceptin®, Hoffmann-LaRoche AG, Grenzach-Whylen, Deutschland) als Antikörpertherapie zur Behandlung eines metastasierenden Mammakarzinoms zugelassen (Schaller & Untch 2002). Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper welcher sich gegen den HER-2/neu-Rezeptor richtet (Kaufmann & Kanz 2000). HER-

2/neu (Human epidermal growth factor receptor 2) ist ein auf dem Chromosom 17 lokalisiertes Onkogen (Weinberg 2007), kodiert für einen Transmembran-Tyrosin-Kinase-Rezeptor und ist an der Regulation des Zellwachstums beteiligt (Coussens et al. 1985, Schechter et al. 1984).

Bei ca. 20-30% der Mammakarzinompatientinnen liegt eine Überexpression von HER-2/neu vor, somit handelt es sich um einen aussagekräftigen und prognostischen Risikofaktor. Patientinnen mit dieser Tumorüberexpression müssen von einem höheren Risiko Metastasen zu bilden ausgehen und die Chance zu Überleben ist eher als gering einzuschätzen (Tzahar et al. 1996).

Die Wirkung von Trastuzumab beruht auf seiner hohen Affinität sich an die extrazelluläre Domäne von HER-2/neu zu binden, dadurch ist eine Weiterleitung von Reizen zur Proliferation nicht möglich und es kommt zu einer Hemmung des Wachstums von HER-2/neu-exprimierenden Tumorzellen (McKeage & Perry 2002); der Signaltransduktionsweg wird blockiert und der Zellzyklus verbleibt in der G1- Phase (Baselga et al. 2001).

Für einen Großteil der von einem metastasierenden Mammakarzinom befallenen Patientinnen kann von einer signifikanten Verlängerung des Überlebens, oftmals auch ohne an einem Rezidiv zu erkranken, ausgegangen werden (Slamon et al. 2001).

Neben der positiven Wirkung jener Medikamente welche bei Einsatz einer Hormontherapie zum Tragen kommen sind auch starke Nebenwirkungen zu erwarten. Bei Frauen welche sich in der Praemenopause befinden wird der Östrogenspiegel medikamentös abgesenkt und ein künstliches Klimakterium herbeigeführt. Dadurch bedingt kann es zum Auftreten von Hitzewallungen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und Schleimhauttrockenheit kommen. Desweiteren besteht ein erhöhtes Osteoporose-Risiko (Thomas-Mac Lean 2005).

Viele der betroffenen Patientinnen leiden an chronischer Müdigkeit (Fatigue) die sich in lang andauernden Phasen von Abgeschlagenheit, Erschöpfung bei geringster Anstrengung trotz genügend Schlafpausen zeigt (Bennet et al. 2004) und an Fertilitätsstörungen (Söling 2006).

Dennoch haben die vorerwähnten Nebenwirkungen der Hormon- und Antikörpertherapie im Vergleich zu Chemotherapien ein wesentlich geringeres Ausmaß und die Betroffenen haben eine bessere Lebensqualität zu erwarten (Söling 2006).

4.9 Mögliche Entstehungsfaktoren und Veränderungen der Ursachen der letzten Jahrzehnte

An der Entstehung von Brustkrebs ist eine Reihe von unterschiedlichen Faktoren beteiligt. So wurde bei einer Rate von 95% Brustkrebsfällen weder ein häufiges Auftreten innerhalb der Familie festgestellt, noch sind bestimmte Risikofaktoren eindeutig der Entstehung von Brustkrebs zuzuordnen (Böcker et al. 2004; Kleine-Gunk 2004).

Als Zeitpunkt der Gefahrenentstehung welche zum Auslösen einer Mammakarzinomerkrankung führen kann wird der Beginn des 30. Lebensjahres angenommen da ab diesem Zeitpunkt möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer fehlerhaften Zellteilung entsteht. Rund 20% Mammakarzinomfälle treten bis zum 50. Lebensjahr auf, ca. 60% werden einem Lebensalter ab 60 Jahren zugeordnet (Kleine-Gunk 2004).

Durch Übergewicht erhöht sich das Brustkrebsrisiko bei Frauen nach den Wechseljahren. Einige weitere Faktoren sind zu kalorienreiche Ernährung, erhöhter Alkoholkonsum, Tabakrauch und wenig körperliche Aktivität (Kleine-

Gunk 2004). Ein zwei bis dreimal erhöhtes Brustkrebsrisiko liegt dann vor, wenn nahe Familienmitglieder wie z.B. die Mutter, Schwester, Tante oder Großmutter daran erkrankt sind. Beim Befall einer Brust besteht ein etwas erhöhtes Risiko, dass es bei der zweiten Brust ebenfalls zu Bildung eines Mammakarzinoms kommt. Nur ca. 5% aller Mammakarzinome sind erblich bedingt. In solchen Fällen wäre eine genetische Beratung zu empfehlen (Böcker et al. 2004).

Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben Frauen mit früher erster Menarche, mit spätem Eintritt der Menopause, mit später oder keiner Geburt gegenüber dem Durchschnitt. Um Wechselbeschwerden nach Möglichkeit zu vermeiden oder möglichst niedrig zu halten erfolgt die häufige Einnahme von Östrogenen und anderen Hormonen; diese Vorgangsweise erhöht das Risiko an Brustkrebs zu erkranken (McPherson et al. 2000; Boyd 2002, Zugmeier et al. 2003).

In den vergangenen Jahren wurde eine erhöhte Belastung der Nahrungsmittel mit z.B. PCP, PCB, chlororganischen Pestiziden etc. festgestellt und in diesen Verbindungen eine hormonimitierende Aktivität nachgewiesen (Korach 1993). Einer durchgeführten Schätzung nach sollen über 1.000 Industriechemikalien östrogen- und hormonimitierend wirken. Diese Eigenschaften bewirken bei hormonsensitiven Tumoren ein schnelleres Wachstum da auch Mammakarzinomzellen Östrogenrezeptoren tragen. Daraus resultierende Ursachen werden später diskutiert (Crisp et al.1998, SRU 1999).

4.9.1 Umweltfaktoren und Epigenetik

Dieses Kapitel befasst sich mit den Einflüssen von Umweltfaktoren auf Zelleigenschaften welche nicht in der DNA-Frequenz festgelegt sind. Man geht davon aus, dass äußere Faktoren wie Umweltweinflüsse und Ernährung Formen der Histonmodifikation beeinflussen.

Da bei der Zellteilung die Histone ihre Eigenschaften an die Tochterzellen weitergeben, erhalten diese dann die gleiche epigenetische Information. Beispielsweise könnte eine Veränderung der Chromosomen eine der vielfältigen Ursachen der Krebsentstehung sein. Chemische Substanzen sind in der Lage die DNA einer Zelle so zu schädigen, dass es zu einer Tumorbildung kommt. Die Aufnahme allfälliger Schadstoffe erfolgt aus der Umwelt oder aus verschiedenen Stoffwechselprodukten (Kleine-Gunk 2004).

Der Begriff „Epigenetik“ findet sich bereits in der Literatur des 19. Jahrhunderts geht aber auf Aristoteles (384-322 v. Chr.) zurück. Epigenetik, ein Zweig der Genetik, beschäftigt sich mit Veränderungen der Genregulation und Genexpression welche unabhängig von der DNA-Sequenz auftreten. Interne und externe Faktoren wie Essensgewohnheiten, Rauchgewohnheiten und körperliche Aktivität haben auf epigenetische Modifikationen einen, zeitlich gesehen, langen Einfluss (Jaenisch & Bird 2003; Bjornsson et al. 2004). Das Ansammeln epigenetischer Defekte erfolgt in kürzerer Zeit als die Entwicklung genetischer Mutationen. Grund dafür ist, dass die Zellen für diese Korrekturen nur wenige Mechanismen entwickelt haben um diesen zu begegnen. Vergleicht man Zwillinge kann man feststellen, dass es bei Auftreten von Mutationen innerhalb eines Gens zu einer Veränderung des Phänotyps kommt und es zu einer Anpassung der genetischen Information kommt (Fraga et al. 2005).

Unter Mutationen sind Veränderungen der Nukleotidsequenz eines DNA-Moleküls zu verstehen, welche den Phänotyp einer Zelle verändern und ihre epigenetischen Veränderungen an die nächste Generation weitergeben. Ursachen für diese Mutationen sind unter anderem, Umwelteinflüsse wie Strahlung, Pestizide, Xenoöstrogene und chemische Verbindungen. Der Reparaturmechanismus der Doppelstrangstruktur der DNA sorgt dafür, dass die Zahl an Mutationen überschaubar bleibt. Andererseits sind Mutationen eine Voraussetzung für eine evolutionäre Weiterentwicklung (Knippers 2006).

Man unterscheidet zwei Arten von Mutationen:

Keimbahnmutationen und somatische Mutationen. Erstere werden an die Nachkommen weitergegeben und bewirken eine Veränderung aller somatischer Zellen, während die Mutation einer somatisch Zelle nur für den Träger Bedeutung erlangt, wenn eine gefährliche Eigenschaft auftritt z.B. eine unkontrollierte Zellteilung und dadurch eine Krebserkrankung ausgelöst wird (Knippers 2006).

Umweltfaktoren, die zu Schädigungen des Erbgutes führen und an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt sind, werden in den Kapiteln 4.9.2.2 und 4.9.4 näher ausgeführt.

4.9.2 Lebensstil und genetische Disposition

Ein Großteil der Krebserkrankungen steht in engem Zusammenhang mit chemischen Prozessen wie Exposition bei ionisierender Strahlung, Trinkwasserbelastung durch synthetische Verbindungen und Giftstoffen in Nahrungs- und Arzneimitteln, geographische Lage, hoher sozioökonomischer Status, Übergewicht, Alkohol-, und Nikotinkonsum, Hormonersatztherapie etc. (Maass 1994).

Bei einem sehr kleinen Prozentsatz (5-10%) kann es durch vererbte Mutation zur Entstehung eines Mammakarzinoms kommen. Verantwortlich dafür sind die Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 (Nicoletto et al. 2001). Bei Trägerinnen der BRCA1 und BRCA2 Gene besteht ein 56%iges Risiko innerhalb von 75 Lebensjahren Brustkrebs zu bekommen wobei mehr als die Hälfte bereits vor Erreichen des 50.Lebensjahres an einem Mammakarzinom erkrankt (Healy 1997). Die molekulargenetische Forschung verfügt zwar noch nicht über ausreichende Daten hinsichtlich Entstehung von

Brustkrebs, aber bewiesen ist, dass Onkogene und Tumorsuppressorgene (für DNA-Reparatur verantwortlich) unter anderem für die Entstehung verantwortlich sind (Böcker et al. 2004).

4.9.2.1 Brustkrebsgene BRCA

Das BRCA1 Gen ist auf dem Chromosom 17 (17q21) lokalisiert und bereits vollständig sequenziert. Dieses Gen liegt in ca. 150 Mutationen vor und man geht davon aus, dass es sich um ein, funktionsverändertes Protein handelt. Manche seiner Mutationen betreffen nur eine gewisse Bevölkerungsgruppe oder treten in einem bestimmten Land auf. In Österreich wurden mehrere Mutationen identifiziert die es nur in diesem Land gibt. Die Erkrankungsrate durch Vorliegen eines BRCA1 Gens liegt bei ca. 85% und die Erkrankung kommt bereits in jungen Jahren zum Ausbruch. Bei einer BRCA1 Mutation erhöht sich die Gefahr, zusätzlich an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Jonat 2001).

Das BRCA2 Gen ist auf dem Chromosom 13 (13q12-13) lokalisiert und bedingt eine etwa 40% Erkrankungsrate. In diesem Fall kann allerdings ein erhöhtes Risiko eines Ovarialkarzinoms ausgeschlossen werden (Freedman et al. 2004).

BRCA1 und BRCA2 Gene gehören zur Gruppe der Tumorsuppressorgene und sind an der Reparatur von DNA Schäden ebenso wie an der Kontrolle des Zellwachstums, der Zellteilung und der Transkription beteiligt. Da sie geschlechtsunabhängig sind, können sie von beiden Elternteilen vererbt werden. Auf Grund des diploiden Chromosomensatzes besitzt jede Zelle eine Genkopie der Eltern und kann durch eine Keimbahnmutation vererbt werden. Diese Tatsache allein führt aber noch nicht zu einer Tumorentstehung, da eine zweite, nicht mutierte Kopie von BRCA1 und

BRCA2 vorhanden ist. Tritt der Fall ein, dass es bei der zweiten Genkopie zu einer somatischen Mutation kommt und sie ihre Funktion verliert, wäre das eine Voraussetzung für eine Tumorerkrankung (Nicoletto et al. 2001).

4.9.2.2 Lebensstil

Es kann davon ausgegangen werden, dass zwischen dem Entstehen von Brustkrebs und der Energiebilanz ein enger Zusammenhang durch eine Auswirkung auf den Hormonspiegel besteht. Es sollte darauf geachtet werden, Übergewicht zu vermeiden oder es gegebenenfalls zu reduzieren um im Falle einer Tumorerkrankung könnte so eventuell auch ein Rezidiv vermieden werden (Kahn et al. 2010). Die Bewertung von Übergewicht kann nicht für alle Lebensabschnitte gleich beurteilt werden. Es sind unterschiedliche Maßstäbe für Adoleszenz, Prämenopause und Postmenopause heranzuziehen (Gerber 2001).

Bei der Ernährung sollte auf krebserregende Stoffe (Karzinogene z.B. im Grillgut) Bedacht genommen werden. Als sogenannte Radikalfänger können Vitamine, wie Vitamin A, Vitamin C und Vitamin E auf Grund ihrer Eigenschaften, einen wichtigen Beitrag zur Unterstützung zur Abwehr von Infekten und bei Zell- Eiweiß- und Energiestoffwechsel leisten (Kleine-Gunk 2004).

Alkoholkonsum, welcher in den westlichen Industrieländern sehr häufig auch mit Missbrauch verbunden ist, trägt, durch den in der Leber verursachten oxidativen Stress, zur Bildung karzinogener Substanzen und zur Erhöhung des Östrogenspiegels bei und kann so die Gefahr eines Brustkrebsrisikos erhöhen (Kahn et al. 2010).

Das Vorkommen aromatischer Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch ist mit einer krebserregenden Wirkung verbunden. In Schweden ergaben zwischen 1960 und 1994 durchgeführte Studien einen linearen Anstieg von Brustkrebsfällen bei Frauen die sich im prämenopausalen Stadium befanden. Andererseits belegten Studien, dass Rauchen durch seine antiöstrogene Wirkung der Entstehung von Brustkrebs entgegenwirkt. Bis dato konnte jedoch eine Beeinflussung weder in negativer noch positiver Richtung nachgewiesen werden. Fest steht, dass das Rauchen einen Risikofaktor für das Entstehen anderer Krankheiten darstellt (Gerber 2008).

Die weibliche Brust ist ein sehr strahlenempfindliches Organ gegenüber der Einwirkung ionisierender Strahlung. Bei diagnostischen und therapeutischen Verfahren für die Erkennung oder Behandlung von Brustkrebs wird das Brustgewebe sehr hohen Dosen an ionisierenden Strahlen ausgesetzt und dadurch könnte sich das Brustkrebsrisiko möglicherweise erhöhen. Untermuert wird diese Aussage im Hinblick auf die Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki und deren spätere Auswirkungen, wobei die Überlebenden einer Strahlungsintensität in enormer Quantität ausgesetzt waren und es bei diesen strahlenexponierten Frauen zu signifikant häufigeren Erkrankungen an Mammakarzinomen kam (Wanebo et al. 1968).

MacKenzie äußerte bereits 1965 den Verdacht, dass Strahleninduktion als Auslöser für Mammakarzinome in Betracht zu ziehen ist. Ein Zusammenhang zwischen der kanzerogenen Wirkung ionisierende Strahlung als Auslöser für Leukämie, Knochentumore, Haut-, Lungen- und Schilddrüsenkrebs wurde schon früher vermutet, die Entstehung des Mammakarzinoms aber erstmals von Mackenzie in diese Gruppe aufgenommen (MacKenzie 1965).

Bekannt ist, dass körperliche Aktivität zur Gesunderhaltung des Herz-Kreislaufsystems einen großen Beitrag leistet, sportliche Betätigung das

Körperfett reduziert, die Muskulatur und das knöcherne Skelett stärkt. Neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu Folge trägt sportliche Aktivität auch zur Verringerung des Brustkrebsrisikos bei. In einer an verschiedenen ethnischen Gruppen (1.548 Brustkrebspatientinnen) aus der Umgebung der San Francisco Bay (Latinos, Afroamerikanerinnen und Weiße) durchgeführten Studie (es handelte sich um 403 Frauen im menopausalen Stadium und 847 Frauen im postmenopausalen Stadium) wurde ein sehr stark reduziertes Brustkrebsrisiko bei jenen Personen festgestellt, welche sich lebenslang körperlich aktiv betätigten (John et al. 2003).

Einem Schätzungsergebnis der internationalen Krebsforschungsagentur IARC, einer Arbeitsgruppe der WHO nach könnten jährlich z.B. in der EU 13.000 Brustkrebserkrankungen durch eine höhere körperliche Aktivität und durch Reduktion des Körpergewichts verhindert werden (WHO-IARC 2005) und zu einer Stärkung des Immunsystems und Senkung des Östrogenspiegels einen wesentlichen Beitrag leisten. Bei einem intakten Immunsystem ist die Konzentration Natürlicher Killerzellen, zu deren Aufgabenbereich das Erkennen und Entfernen mutierter oder bösartiger Zellen gehört, gegenüber Risikopatientinnen wesentlich höher (Kleine-Gunk 2004).

4.9.3 Hormonelle Faktoren

Hormone sind chemische Botenstoffe, werden in den Hormondrüsen gebildet, die Steuerung, ihre Weiterleitung bzw. Ausschüttung in die Blutbahn zu den Zielzellen (erfolgt durch Transportproteine) wird vom Hypothalamus (liegt mit dem Thalamus im Diencephalon) über Hormonachsen gesteuert (Zugmeier et al. 2003).

Für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind als Hauptrisikofaktor die Östrogene zu erwähnen, welche in der Lage sind das Wachstum von

benignen und malignen Zellen des Brustgewebes zu beschleunigen. Als Östrogene wird eine Gruppe von weiblichen Geschlechtshormonen (Östradiol, Östriol, Östron) bezeichnet, deren Bildung hauptsächlich in der ersten Zyklushälfte unter dem Einfluss von FSH (follikelstimulierendes Hormon) in den Eierstöcken erfolgt, welche aber auch im Fettgewebe gebildet werden. Durch das Zusammenwirken von Östrogenen und Gestagenen wird der monatliche Zyklus der Frau gesteuert (Schiff et al. 2003). Grundsätzlich sind Östrogene nicht für die Entstehung eines Mammakarzinoms verantwortlich, da sie keine genetische Mutation hervorrufen. Jedoch kann das Zusammenwirken eines hohen Östrogenspiegels und bestimmter Wachstumsstoffe zur Tumorentstehung führen (Clemons & Goss 2001).

Bildungsorte von Hormonen sind endokrine Organe wie die Adenohypophyse – unter anderem Bildung von glandotropen Hormonen welche das Drüsenwachstum anregen, Neurohypophyse, Epiphyse – Produktion von Melatonin, Glandula thyroidea – bildet das Tyroxin, Mark und Rinde der Nebenniere und Gonaden – Produktion von Östrogenen und Gestagenen beim weiblichen Geschlecht (Faller & Schünke 2008).

Des Weiteren wird zwischen Peptid/Protein-Hormonen und Stereoidhormonen unterschieden. Erstere bestehen aus Aminosäure und benötigen um. an die Oberflächenrezeptoren der Zielzellen zu gelangen, einen second messenger; die Stereoidhormone leiten sich vom Cholesterin ab und können ungehindert zu den Rezeptoren in das Zellinnere vordringen (Germain et al. 2006).

Es wird davon ausgegangen, dass eine Beeinflussung bzw. Fehlleitung des Hormonsystems über drei verschiedene Wege möglich ist (Kleine-Gunk 2004):

- 1) Es erfolgt eine Bindung an Hormonrezeptoren und die Wirkung eines endogenen Hormons wird imitiert
- 2) Die Hormonrezeptoren werden blockiert, es erfolgt keine oder eine veränderte Hormonausschüttung
- 3) Es kommt zur Verbindung von Östrogenen und Wachstumsstoffen, diese Kombination kann zur Entstehung entarteter bösartiger Zellen führen.

Eine Studie von Toniolo et al. 1995 erbrachte den Beweis, dass postmenopausale Mammakarzinompatientinnen jahrelang einen um 18-20% erhöhten Östrogenspiegel aufwiesen. Wie epidemiologische Studien gezeigt haben, ist der Östrogenspiegel im Serum bei Asiatinnen bedeutend niedriger als bei Amerikanerinnen und Westeuropäerinnen (Adlerkreutz et.al. 1994).

Um Wechselbeschwerden wie Hitzewallungen, Depressionen etc. möglichst gering zu halten, werden von den betroffenen Frauen häufig Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate verwendet.

Da die Einnahme solcher Hormonpräparate zu einer Beschleunigung des Tumorwachstums führt, gab die Deutsche Krebsgesellschaft gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eine Empfehlung in ihrer Presseerklärung vom 21.08.03 heraus, nur im Falle einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität auf solche Mittel zurückzugreifen (Parkin et al. 2009). In den Jahren 2001 bis 2002 und 2005 bis 2006 verminderte sich die Erkrankungsrate infolge wesentlich geringerer Einnahmemengen an Hormonpräparaten in den USA und europäischen Ländern um ca. 22%. Betroffen davon waren die Altersgruppen der 50-60 Jährigen (Verkooijen et al. 2009).

Die Bildung von Östrogenen erfolgt zum Großteil in den Eierstöcken aber auch im Fettgewebe und ist an der Bildung von Cholesterin beteiligt. Dies bedeutet bei adipösen Frauen ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken

(Calle et al. 2003). Der Östrogenabbau erfolgt über ein enzymatisch gesteuertes System und ist auf Grund genetischer Veranlagung unterschiedlich (Kleine-Gunk 2004).

Die Verabreichung des synthetischen Östrogen Diethylstilbestrol (DES) an schwangere Frauen, welches bis zum Jahre 1960 als Prävention gegen eine Fehlgeburt verschrieben wurde bewirkte bei deren Nachkommen im Alter ab ca. 40 Jahren eine gravierende Erhöhung einer Mammakarzinomkrankung (Snedeker & Diaugustine 1996; Palmer et al. 2006).

Der Östrogenanteil im weiblichen Körper ist abhängig von der produzierten Menge, aber auch von der Bindung an das Hormon SHBG (Sex-Hormone-Binding-Globuline), und verhindert bei Vorliegen einer erhöhten Konzentration die Bindung von Östradiol an Zellrezeptoren. Das Ergebnis, einer auf der Kanalinsel Guernsey diesbezüglich durchgeführten Studie ergab, dass bei postmenopausaler Adipositas und einem niedrigen SHBG Wert eine inverse Verknüpfung zwischen SHBG-Konzentration und dem Brustkrebsrisiko besteht (Thomas et al. 1997).

Phytoöstrogene, deren Entdeckung auf die Antike zurückgeht (Sylphion, ein ausgestorbenes Doldengewächs, Verwendung als Aphrodisiakum und Verhütungsmittel) sind Pflanzenbestandteile welche mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden. Sie können an Östrogenrezeptoren binden und lösen dadurch gleiche Effekte wie Östrogene aus. Die Unterteilung erfolgt in folgende Stoffgruppen (Hahn et al. 2005):

- Isoflavone (z.B. Genistein)
- Coumestane (z.B. Coumöstrol)
- Lignane (z.B. Enterodiol)

Genisteine sind in Sojabohnen und deren Produkten enthalten, Lignane in Gemüse, Früchten und Getreide. Phytoöstrogene können das Wachstum

von Tumoren inhibieren aber auch stimulieren wie z.B. das Zearalenon. Es handelt sich um ein Mykotoxin und wirkt als Östrogen (Clarke et al. 1996).

In asiatischen Ländern mit einem hohen Verbrauch an Soja und Leinsamen ist die Brustkrebsinzidenz am niedrigsten. Diese Aussage wurde in einer Übersichtsarbeit von Messina et al. (1994) belegt. Um eine Empfehlung für einen erhöhten Sojakonsum als Vorbeugung gegen das Entstehen eines Mammakarzinoms abgeben zu können liegen keine ausreichenden Daten vor (Michels 2002). Es wurden zwar Untersuchungen an über 500 asiatischen Patientinnen in Los Angeles durchgeführt, aber um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, sollte eine größere Anzahl an Probanden herangezogen werden (Wu et al. 2002). Ergebnisse der Wirkungsweise von Phytoöstrogenen in der prä-, perinatal- und Kindheitsphase liegen nicht vor. Durch Isoflavone in Soja sind eine Beeinflussung des prämenopausalen Zyklus und die Bildung östrogenener Effekte möglich, stichhaltige Aussagen sind derzeit nicht vorhanden (Cassidy et al. 1994, Clarke-Hilakivi et al. 1999).

4.9.4 Auswirkung von Pestiziden und Xenoöstrogenen

Pestizide sind eine der größten Gruppen giftiger Substanzen in der Umwelt. Vor unserer Zeitrechnung wurden tierische und pflanzliche Schädlinge mit unterschiedlichen Mitteln bekämpft. Schon bei Plinius dem Älteren (23 bis 79 n. Chr.) kann in seinem Werk „De natura historica“ über Schädlingsbekämpfungsmittel in früheren Jahrhunderten wissenswertes nachgelesen werden. Den griechischen Gelehrten waren Arsen und Schwefel, den Römern Wermut, den Chinesen und Ägyptern pflanzliche Öle und eine Reihe weiterer Pflanzenschutzmittel bekannt.

Leider kam es in den letzten 50 Jahren zu einem enormen Anstieg bei der Verwendung von Pestiziden zur Bekämpfung von Schädlingen und Unkraut.

Diese Schädlingsbekämpfungsmittel gehören unterschiedlichen chemischen Stoffklassen an und werden in zwei Großgruppen, Herbizide und Insektizide unterteilt (Akkan et al. 2003).

Seit Jahrzehnten erfolgt ein weltweiter Einsatz von chlororganischen Verbindungen in Form von Insektiziden und anderen Industriechemikalien wie z.B. polychlorierte Biphenyle (PCB), Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT), Hexachlorcyclohexan (HCH) und es folgten Untersuchungen über die Wirkung dieser Substanzen auf das globale Ökosystem (Lindenau et al. 1994).

Trotz eines in den 1970er Jahren erlassenen Verbotes zur weiteren Anwendung (betrifft die industrialisierten Länder Europas und Nordamerikas) sind diese Umweltkontaminate weltweit weiterhin in Verwendung und finden sich in menschlichen Geweben, beispielsweise im Fettgewebe der weiblichen Brust und in der Muttermilch (Lundholm 1988).

Zu den wichtigsten Wirkstoffen in den Insektiziden (Atemgifte, Fraßgifte und Kontaktgifte) zählen die chlorierten Kohlenwasserstoffe (Nervengifte); eines der bekanntesten ist Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT). 1874 wurde es erstmals synthetisiert (Othmar Zeidler, österreichischer Chemiker), seine insektizide Wirkung jedoch erst viel später erkannt (1939). Dieses Insektizid fand und findet Verwendung in der Land- und Forstwirtschaft, wird aber auch zur Malaria- und Thyphusbekämpfung eingesetzt (Buser & Müller 1995). Demnach haben Frauen, die hauptsächlich in der Landwirtschaft tätig sind und größeren Mengen an Pestiziden über einen langen Zeitraum ausgesetzt sind, ein wesentlich höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken (Guardino et al. 1996).

Ab dem Jahre 1940 wurde DDT auf kommerzieller Basis hergestellt, und fand ab ca. 1945 als Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft eine weit verbreitete Verwendung (ATSDR 2002). Anfang der 70er Jahre erkannte man in vielen westlichen Industriestaaten die krebsauslösende Wirkungsweise und

seine unerwünschten Auswirkungen auf das Immunsystem; heute ist die Verwendung von DDT in den meisten Industriestaaten verboten. Ab dem Jahre 1972 kam es zu einem Verbot der Anwendung von DDT in Deutschland (Schäfer et al. 1995).

Die weltweite Nutzung chlororganischer Verbindungen geht auf mehrere Jahrzehnte zurück. Bereits Ende der 20er Jahre wurden polychlorierte Biphenyle (PCB) industriell hergestellt. Ab Beginn des zweiten Weltkrieges wurde DDT und ab den 50er Jahren Hexachlorcyclohexan (HCH) als Insektenschutzmittel verwendet (Lindenau et al. 1994).

In den letzten Jahren wurden in verschiedenen Nahrungsmitteln Rückstände von chlororganischen Verbindungen z.B. PCP (Phenylcyclohexylpiperil) und PCB (polychlorierte Biphenyle) nachgewiesen und eine hormonimitierende Wirkung festgestellt (Korach 1993).

In den Jahren 1970 bis 1980 kam es zur Einstellung der Produktion von chlororganischen Produkten in den westlichen Industrieländern jedoch sind sie heute noch im Ökosystem und am Ende der Nahrungskette zu finden (Lundholm 1988).

Trotz der bekannten schädlichen Auswirkungen von Pestiziden (Dorgan et al. 1999, Hoyer et al. 1998) herrscht weltweit eine erhöhte Nachfrage und auch in Deutschland oder anderen Ländern kann nicht von einem geringeren Gesamtverbrauch ausgegangen werden (Bassermann 1999).

In der Umwelt und in der Nahrungskette finden sich Substanzen natürlicher oder synthetischer Herkunft, sogenannte Xenoöstrogene (xenos = fremd) die Hormone nachahmen oder das Hormonsystem stören können. Es sind keine Östrogene im chemischen Sinn, jedoch ermöglicht ihre strukturelle Ähnlichkeit die Bindung an Östrogenrezeptoren und dadurch wie körpereigene Hormone zu wirken oder deren Wirkung abzuschwächen. In der Literatur sind

sie unter der Bezeichnung „endocrine disruptors“ zu finden (Crisp et al. 1998; SRU 1999).

Viele dieser chemischen Stoffe gelangen ungehindert in die Umwelt und kontaminieren Lebensmittel und deren Verpackungen, Plastikflaschen, Plastikspielzeug, Kleider, Teflonpfannen etc. Zu diesen Stoffen zählen Bisphenol A, polybromierte Biphenyle (PBP), polychlorierte Biphenyle (PCB), Dioxin und DDT. Die Wirkungsweise der Hormone basiert auf dem sogenannten Schlüssel-Schloßprinzip = veralteter Ausdruck (beschrieben von Emil Fischer), heutige Bezeichnung „induced-fit“, d.h. es kommt zu einer spezifischen Bindung zwischen Enzym und Substrat. Blockieren chemische Substanzen das Schloss kann es zur Aussendung falscher Signale, zur Störung natürlicher Abläufe des Körpers oder zur Behinderung bei der Schadensreparatur geschädigter Zellen kommen (Roth et al. 1998).

Da viele dieser toxischen Substanzen fettlöslich sind können sie sich leicht im Fettgewebe, wie dem Brustgewebe der Frau, einlagern, die Wirkung des natürlichen Östrogens (Proliferationsrate der Zellen erhöht sich) verstärken und die Bildung von Tumoren auslösen. Ein wichtiges Kriterium ist der Zeitpunkt der Aufnahme und Quantität dieser Stoffe, da hier bereits der Grundstein für eine spätere Tumorerkrankung gelegt wird (Crisp et al. 1998). Über eine hormonelle Wirksamkeit anderer Substanzen wie PCB liegen in Bezug auf Brustkrebs keine ausreichenden Ergebnisse vor (Hunter et al. 1997).

Es liegt die Vermutung nahe, dass es zwischen Lebensstil und epigenetischen Faktoren einen Zusammenhang mit der Entstehung von Brustkrebs gibt wenn der Körper frühzeitig Östrogene produziert oder sie aufnimmt. Es ist statistisch erwiesen, dass sich der Pubertätsbeginn bei Mädchen in den letzten Jahrzehnten vorverlegt hat. Manche Wissenschaftler sehen als Ursache dafür die Einflüsse von Umwelttoxinen mit einer östrogenähnlichen Wirkung. Das Ergebnis einer, an ca. 1.000 dänischen

Mädchen durchgeführten Untersuchung bewies einen um durchschnittlich drei Monate früheren Menarche-Beginn als in den letzten 10 Jahren (Mouritsen et al. 2010).

Howdeshell et al. vertreten die Ansicht, dass schon sehr geringe Dosen an Bisphenol A, verabreicht im perinatalen Stadium, eine frühere Geschlechtsreife zur Folge haben und bewiesen diese Behauptung an Tierversuchen (Howdeshell et al. 1999).

In einem neuen Gutachten der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wurde eine wissenschaftliche Bewertung für Bisphenol A erstellt (Information Nr. 003/2011 des Bundesinstitutes für Risikobewertung vom 01. Oktober 2010) mit dem derzeitigen Ergebnis, dass eine Änderung hinsichtlich der tolerierbaren Aufnahmemengen nicht erforderlich ist (BfR/www.bfr.bund.de).

Eine Aussage über den Zusammenhang mit der Entstehung von Mammkarzinomen konnte bis dato weder im positiven noch im negativen Sinn gemacht werden, da die derzeit laufenden Studien noch nicht abgeschlossen sind. Im November 2010 wurde von der EU-Kommission ein Verbot für den Verkauf von Babyflaschen bei deren Erzeugung Bisphenol A verarbeitet wurde, verboten (BfR/www.bfr.bund.de).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Einflüsse auf die Gesundheit des Menschen und anderer Lebewesen durch hormonell wirksame Stoffe mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegen. Weiterhin ungeklärt sind die Auswirkungen, wenn gleichzeitig mehrere östrogenwirkende Stoffe auf den menschlichen Organismus einwirken (BfR/www.bfr.bund.de).

Beispiele giftiger Chemikalien im alltäglichen Leben, die wie Hormone und/oder karzinogen wirken:

Bisphenol A (BPA): Diese synthetische Substanz war eine der ersten in welcher von den britischen Biochemikern Edward Charles Doods und Wilfrid Lawson eine Östrogenwirkung nachgewiesen wurde. Ursprünglich wurde es als synthetisches Hormon für die Wechseljahre verwendet, heute wird es zur Plastik- und Harzepoxidherstellung, für weiße Zahnfüllungen, Kontaktlinsen, Babynahrungsflaschen, CDs u.v.m. verwendet (Doods et al. 1935).

DDT: Ist zwar bereits seit Jahrzehnten in Europa verboten, es wird aber in den westlichen Ländern noch immer über importierte Nahrungsmittel (Fleisch, Gemüse) aufgenommen. Heute noch nachweisbar in Muttermilch und Fettgewebe (Beratergremium für Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker 1998).

Polychlorierte Biphenyle (PCB): Sie sind ein Gemisch aus chlorierten Kohlenwasserstoffen, sind schlecht abbaubar und werden mit der Nahrung aufgenommen. PCB findet man in fetthaltigen tierischen Lebensmitteln, Fisch, Milch, Eiern. Früher wurden sie in Kondensatoren und Transformatoren als Isolier- und Kühlflüssigkeit, als Weichmacher für Lacke, Harze und Kunststoffe, als Schmiermittel in Hydraulikflüssigkeiten verwendet und nicht selten für die Ausstattung von Innenräumen. Zwar gelangte PCB durch seine vielseitige Verwendung in die Umwelt, aber im Vergleich mit Pestiziden handelt es sich um einen wesentlich geringeren Prozentsatz (Wassermann et al. 1990).

Dioxine: Kommen in der Natur nicht vor. Es sind unerwünschte Nebenprodukte z.B. aus der chemischen Industrie, Emissionen bei der Müllverbrennung, Verbrennungsgase von Autos sind ebenfalls in diese Kategorie einzureihen. Die Aufnahme erfolgt über die Haut, durch Einatmung oder durch die Belastung von Lebensmitteln. Im Jahre 1997 wurden sie von der WHO bereits als karzinogen eingestuft. In Dänemark und Kanada durchgeführte Studien ergaben bei Frauen

im Alter zwischen 20 und 55 Jahren ein wesentlich höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken, wenn diese in Betrieben mit hoher Lösemittel-Exposition (Druckereien, Wäschereien, Metall-, Holz und Möbelfabriken, Textilfabriken) länger als ein Jahr tätig waren (Hansen 1999, Band et al. 2000)

Phthalate: Sind Weichmacher, welche zur Herstellung von Produkten aus Plastik (z.B. Kinderspielzeug) verwendet wurden um diese biegsamer zumachen (Verbot von Phthalaten in allen Spielzeug und Babyartikeln: EU Richtlinie 2004/781EG), für kosmetische Präparate als Duftträger (Verbot der Verwendung von Phthalaten in kosmetischen Mitteln sowie eingeschränkte Verwendung in anderen Konsumprodukten wie Farben und Klebstoffe 2004/93/EG) und in Arzneimitteln. Aufgenommen werden sie über die Haut, Atmung und Nahrung, gelangen in den menschlichen Kreislauf und wirken toxisch auf das Fortpflanzungs- und Immunsystem (Umweltbundesamt/www.umweltbundesamt.at 2011).

Triclosan: Ist ein Bakterizid, Einsatzgebiete sind Medizin (Desinfektionsmittel), Haushaltsprodukte wie Zahnpasta, Deodorants, Cremes, Textilien (Vollmer & Franz 1991). Triclosan ist gefährlich für die Umwelt und für Organismen die im Wasser leben, bei längerer bakteriostatischer Anwendung kann es zur Resistenz kommen (Thieme Chemistry 2008).

Parabene: Sind Zusatzstoffe in Kosmetikprodukten um einen Mikrobenbefall zu verzögern. Ist ein Konservierungsstoff für Lebensmittel, Getränke, Marmelade und eingelegtem Gemüse. Sie können die Haut durchdringen sind aber als nicht toxisch einzustufen (Darbre et al.2004).

Phenylcyclohexylpiperil (PCP): Sind Stoffe mit ausschließlich anthropogener Herkunft. PCP wurde als Schutz gegen Holzschädlinge, als Fungizid, Desinfektions-, Textil- und Lederschutzmittel eingesetzt und ab 1989 mittels PCP-Verbotsverordnung die Verwendung untersagt, jedoch wird davon ausgegangen, dass durch die Verwendung von PCP-impregnierten Holzkisten

für den Nahrungsmitteltransport, dieses Pestizid nach wie vor in der Nahrungskette zu finden ist (Heinzow 1997).

Organische Lösungsmittel: Dazu zählen Benzin, Terpentin, Nitroverdünnung, Azeton. Sind in elektronischen Geräten, Computerteilen, Textilien, Möbeln und Drucksachen enthalten. Sie werden zur Auflösung oder Verdünnung von Farben Lacken, Fetten, Ölen etc. genutzt und können bei Missbrauch (oft bei Kindern und Jugendlichen) durch Einatmen rauschähnliche Zustände hervorrufen die zu einem akuten Herztod führen (Thomasius 1991).

PVC: Polyvinylchlorid, wird benutzt in medizinischen Produkten, Lebensmittelverpackungen, Spielsachen, Wasserleitungen. Da PVC bei Raumtemperatur relativ hart ist, muss zur Weiterverarbeitung ein Weichmacher, meist Diethylhexylphthalat (DEHP) zugesetzt werden. DEHP ist gesundheitsschädlich und es könnte zu Störungen bei der Fortpflanzung und Entwicklung kommen (Wittasek et al. 2007).

4.9.5 Regionale Unterschiede

Aus geographischer Sicht besteht ein sehr unterschiedliches Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Nordamerika und Westeuropa verzeichnen im Vergleich zu Südostasien und Afrika ein sehr hohes Risiko. Gegenüber Entwicklungsländern erhöht sich das Risiko auf das Siebenfache (Boyle P. 1988) und steigt ab dem 50. Lebensjahr weiter an (Spratt et al. 1995).

Einer internationalen Betrachtung nach liegt der Prozentsatz ab dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken für kaukasische Frauen bei 6,6%, bei Afroamerikanerinnen bei 5%, bei Asiatinnen und Eingeborenen auf den pazifischen Inseln bei 3,9% und bei Spanierinnen bei 3,7% (Morris et al. 2001).

In Europa sank die Sterberate der 20-69 Jährigen um 22%, im UK und den USA um 19% (Peto et al. 2000). In der EU kam es zu einer Abnahme der Sterblichkeitsrate zwischen 1988 und 1996 um 7% (Levi et al. 2000). Durch Änderungen in Diagnoseerstellung und Behandlungsmethoden bei Frauen unter 70 Jahren war die Reduktion der Mortalitätsraten in den verschiedenen europäischen Ländern unterschiedlich (Levi et al. 2000). In 32 Ländern und der gesamten EU kann von einem Sinken der Sterberate bei den 20-49 Jährigen ausgegangen werden (Levi et al. 1999).

Die Altersgruppe der 50-69 Jährigen lässt sich ein West-Ostgefälle dahingehend erkennen, dass die Mortalität in den westeuropäischen Ländern (Ausnahme Norwegen) infolge ausgebauter Screeningprogramme und Hormontherapien abgenommen hat (Cuzick 1999).

In den Jahren 1993-1997 sank die Sterberate der 30-39 Jährigen in Russland und der Ukraine bis zu 22,4%, in Russland erhöhte sich die Mortalitätsrate des Jahres 1963 von 11,5/100.000 auf 39 8/100.000 im Jahre 2002; in der Ukraine in den Jahren 1965-2000 um jährlich 2,8% von 17,2/100.000 auf 43,3/100.000 Fälle (Hirte et al. 2007).

Spanien verzeichnete zwar in den 80er Jahren die niedrigste Brustkrebsinzidenz aber es folgte ein rasanter Anstieg an Neuerkrankungen (Parkin et al. 2005). Die Erkrankungsrate an invasen Mammakarzinomen in den Jahren 1980-1984 stieg von 54,7 Fällen/100.000 in den Jahren 2000-2004 auf 83,8 Fälle/100.000 (Pollán et al. 2009).

Ein europäischer Vergleich zeigt, dass in Deutschland die Inzidenzrate für Brustkrebs in den 90er Jahren gesunken, jedoch die Mortalitätsrate im Gegensatz zu den USA und Großbritannien gleichgeblieben ist (Kaufmann & Kanz 2000).

Durch bessere Diagnosemöglichkeiten (Screening-Programme) konnte die Mortalitätsrate in 16 europäischen Ländern gesenkt werden (Shapiro et al. 1998).

In Japan stieg die Brustkrebsrate in den Jahren 1960 bis 1980 auf 35,5% (Kurihara et al. 1984) und in Singapur ergab sich 1968 bis 1992 eine Erhöhung von 3,6% (Seow et al. 1996). Das Erkrankungsrisiko bei US-Amerikanerinnen liegt bei 12,8% und das Mortalitätsrisiko bei 3,3% (Riess et al. 2000) jedoch kam es während der 90er Jahre in den USA, Großbritannien und einigen anderen Ländern zu einem Absinken der Mortalität (Coleman et al. 2000; Peto et al. 2000).

In Südamerika ist die Zahl an Neuerkrankungen in tropischen Gebieten niedriger als in den gemäßigten Regionen wobei man davon ausgeht, dass hormonelle, reproduktive und genetische Faktoren sowie unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten, Lebensstil und Umwelteinflüsse diese Verteilung beeinflussen (Jemal et al. 2004).

In Japan und China sinkt die Brustkrebsinzidenz bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr während in den westlichen Ländern weltweit ein Ansteigen beobachtet wurde (Spratt et al. 1995).

Bei japanischen Frauen, welche nach Nordamerika auswanderten wurde in Untersuchungsergebnissen ein erhöhter Prozentsatz in Bezug auf die Inzidenz von Mammakarzinomen festgestellt. Es kam zu einer Steigerung der Mortalitätsrate um 300–400%, bei der ersten nachkommenden Generation erreichten die Werte die Ausmaße ihres neuen Heimatlandes. Diese schnelle Anpassung an die neuen Gegebenheiten wurden auch bei jenen die USA ausgewanderten Frauen aus Polen, Jugoslawien, Ungarn und Irland registriert (Lilienfeld 1972).

Bei Frauen mit unterschiedlicher Herkunft variieren die Tumorgrößen. Bei lateinamerikanischen Frauen erreichen Mammakarzinome im höheren Stadium größere Ausmaße im Vergleich zu nicht lateinamerikanischen weißen Frauen und kleinere Tumorgrößen finden sich bei in den USA geborenen lateinamerikanischen Frauen. Die Inzidenz der postmenopausal auftretenden Tumore wurde bei weißen Patientinnen in einem höheren Ausmaß festgestellt.

Eine um 28% höhere Mortalitätsrate bei weißen Frauen ist dadurch zu begründen, dass bei lateinamerikanischen Frauen ein erheblich geringeres Risiko an einem hormonrezeptor-positiven Tumor zu erkranken besteht (American Cancer Society 2000).

Über ein Gefälle der Inzidenzraten zwischen der Stadt-Landbevölkerung wurde unter zu Grunde Legung der Daten aus 15 Tumorregistern in Europa und Australien berichtet nach dessen Aufzeichnungen ein Stadt-Land-Verhältnis von Brustkrebs zwischen 1,2:1 bis 1,9:1 vorliegt, d.h. Stadtbewohnerinnen sind einem 90% höheren Brustkrebsrisiko ausgesetzt (Waterhouse et al.1982). Vermutete Ursachen sind erhöhter sozioökonomischer Status und höhere Bildung, spätere erste Geburt, geringere Kinderanzahl oder keine Kinder (Waterhouse et al.1982).

4.9.6 Lebenserwartung

Entscheidend für den Überlebenszeitraum bei Vorliegen einer Brustkrebserkrankung ist das Stadium des Zeitpunktes in welchem die Diagnose erstmals erfolgt. Früherkennung ist von größter Bedeutung. Wird ein Tumor diagnostiziert und es liegt noch keine Metastasenbildung vor (nicht invasives Stadium), kann grundsätzlich von einer vollständigen Heilung ausgegangen werden. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt könnte es natürlich nach vielen Jahren unter bestimmten Voraussetzungen zu

einem Rezidiv kommen. Grundsätzlich ist bei 98% der in diesem Stadium erkannten Fälle eine mindestens Fünfjahres-Überlebensrate zu erwarten. Bei einem Befall der Lymphknoten liegt die Überlebensrate bei 84%, bei Verbreitung der Metastasen in weitere Regionen des Körpers sinkt die Überlebensrate von fünf Jahren auf 27% (Husmann et al. 2010).

Da in den letzten Jahren verbesserte Untersuchungstechniken (Screening) zum Einsatz kommen und die Aufklärungskampagnen bei der Bevölkerung in Bezug auf Vorsorgeuntersuchungen eine breitere Akzeptanz erreicht haben ist mit einer längeren Lebenserwartung zu rechnen. Liegt eine familiäre Vorbelastung vor, sollten jene Frauen einen kürzeren Überwachungszeitraum zwischen den Abständen der Vorsorgeuntersuchungen einhalten (Husmann et al. 2010).

Einige der wichtigsten Faktoren sind das Alter der Patientin, der Lymphknotenstatus, die Tumorgroße, Metastasierung ja oder nein, der Malignitätsgrad, Hormonrezeptoren der HER2/neu Status sowie das Land (aus geographischer Sicht) in welchem die Patientin lebt, ihre Ernährungsgewohnheiten und der sozioökonomische Status (Harbeck et al. 2002).

5. Diskussion

5.1 Inwieweit ist die Epidemiologie und Mortalitätsrate von Mammakarzinomen in den letzten 50 Jahren fortgeschritten, und wie hat sich parallel dazu der medizinische Fortschritt entwickelt?

Das Mammakarzinom ist heute weltweit die häufigste maligne Erkrankung der Frauen und das Risiko, daran zu erkranken, beträgt 9% bis 10% (Giersiepen et al. 2005). In einer Analyse der WHO (Autier et al. 2010) wurde dokumentiert, dass es in den Jahren 1989-2006 in 30 europäischen Staaten zu einer Reduktion der Mortalitätsrate von insgesamt 19% und in Rumänien zu einem Anstieg von 17% gekommen ist (Micheli et al. 2003).

In Island betrug die Reduktion beispielsweise 45%, in 15 Ländern verzeichnete man einen Rückgang um ca. 20%. Länder mit höherer Sterberate in den Jahren 1987-1998 verzeichneten einen noch höheren Reduktionswert an Mortalität. Die Abnahme in England und Wales betrug 35%, in N-Irland 29%, in Schottland 30%, in Frankreich 11%, in Finnland 12% und in Schweden 16% (Levi et al. 2005).

Ein Trend zur Verringerung der Mortalitätsraten wurde zwischen 1988 und 1996 beobachtet, eine ständige Abnahme bestand in den Jahren 1999-2006 und hält derzeit auch weiter an (National Cancer Institute 2009).

Ab 1990 begann eine Weiterentwicklung hinsichtlich der Erkennungs- und Untersuchungsmethoden durch Mammographiescreening, Anwendung von Hormontherapien, wirkungsvollere Chemotherapien und Fortschritte in der Radiotherapie. Diese neuen Erkenntnisse tragen zur Erhöhung der

Überlebenswahrscheinlichkeit bei Mammakarzinomen in Europa bei (National Cancer Institute 2009).

Einer im „The Lancet“ veröffentlichten Studie zu Folge ist die Überlebensrate von Brustkrebspatientinnen auf Grund moderner Behandlungsmethoden deutlich angestiegen (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group/EBCTCG 2005).

Diese Überlebensdaten geben Aufschluss über die Wirksamkeit der Therapiemaßnahmen und die Wichtigkeit des Früherkennungszeitpunktes und damit die Chance Brustkrebs zu heilen oder eine höhere Überlebensrate zu erzielen. Die veränderten Behandlungsmethoden sind patientenfreundlicher und nehmen mehr Rücksicht auf die Lebensqualität der Patientinnen.

Bestreben und Ziel der Forschung ist es, weitere Erkenntnisse über die Tumorentstehung zu gewinnen, jedoch sind durch Vielfältigkeit der Tumorarten und deren zum Großteil noch ungeklärten Ursachen die Möglichkeiten einer Vorbeugung und wirkungsvollen Therapie eingeschränkt.

Das angestrebte Ergebnis wäre eine vollständige Aufklärung aller krebsauslösenden Mechanismen und ein frühestmögliches Erkennen um geeignete Maßnahmen zur Bekämpfung zu entwickeln.

5.2. Wie haben sich die Untersuchungs- und Behandlungsmethoden verändert und haben sich dadurch die Heilungschancen verbessert und die Mortalitätsraten reduziert?

Nach dem heutigen Wissensstand und der sehr langen medizinischen Entwicklung zur Behandlung von Brustkrebs kommen verschiedene Therapieformen zur Anwendung. Außer operativen Eingriffe wurden konservative und nicht-invasive Methoden entwickelt wie Strahlentherapie, Chemotherapie (Vlahou et al. 2003), Hormontherapie und Antikörpertherapie (Söling 2006) welche zunehmend an Bedeutung gewonnen haben sowie die Verwendung serologischer Biomarker für die Früherkennung von Brustkrebs (Kelloff et al. 2006, Duffy 2006).

Die Behandlung mit Trastuzumab (Herceptin) dem ersten humanisierten monoklonalen Antikörper wurde ab 1998 in den USA und ab September 2000 in Deutschland zur Behandlung von Patientinnen mit einem metastasierenden Mammakarzinom und einer Überexpression von HER2/neu (tritt bei fast jeder vierten Patientin auf) zugelassen (Schaller & Untch 2002)

Erst ab 1960 wurde die Mammographie Bestandteil bei Routineuntersuchungen auf Grund des Anstiegens der Brustkrebsfälle in den Industriestaaten, darauf hinführten einige Länder ein flächendeckendes Screeningprogramm ein (Burghardt 2009)

. In den letzten Jahrzehnten kam es bei den Operationstechniken zu großen Veränderungen. Während bis in die 1980er Jahre bei Diagnostizierung eines Mammakarzinoms eine Amputation der gesamten Brust, eine Entfernung des Musculus pectoralis major und sämtlicher axillärer Lymphknoten erfolgte (Halsted 1894) wurde nachfolgend eine Methode eingeführt bei welcher zwar

der Brustdrüsenkörper und die Lymphknoten entfernt die Thoraxwand aber erhalten blieb (Patey 1967). Heute wird nach Möglichkeit brusterhaltend operiert (Veronesi et al. 1986). Eine absolute Notwendigkeit nach einer brusterhaltenden Operation ist der Ausschluss von Lokalrezidiven (Harbeck & Thomssen 2002).

Der Einsatz von Chemotherapien führt zu deutlich verbesserten Heilungserfolgen und einer damit verbundenen längeren Gesamtüberlebenszeit. Das Auftreten von belastenden Nebenwirkungen ist beim Einsatz der Chemotherapie am höchsten. Deutlich geringer sind Nebenwirkungen bei Hormon- und Antikörpertherapien, sodass dadurch eine bessere Lebensqualität gegeben ist (Söling et al. 2006).

Der Durchmesser des Primärtumors ist für Therapie und Behandlung von größter Bedeutung (Galea et al. 1992). Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über die Größe des Tumors (T), den Lymphknotenbefall (N) und eine eventuelle Fernmetastasierung (M) (Tovey et al. 2006).

In den vergangenen 10 Jahren konnten durch Screening-Programme vermehrt Karzinome in einem frühen Stadium entdeckt und einer Behandlung zugeführt werden (Burghardt I. 2009). Bei einem nicht invasiven Karzinom liegt der Prozentsatz der Fünfjahre-Überlebensrate (es betrifft Patientinnen welche fünf Jahre nach der Tumorfeststellung bereits überlebt haben) bei 98% (Husmann et al. 2010).

Günstige Prognosen weisen DCIS (Carcinoma in situ) auf (Clark et al. 1998). Wenn Krebszellen in das Drüsengewebe eindringen ist das Risiko einer weiteren Verbreitung, einer Metastasenbildung gegeben. Bei Ausdehnung des Karzinoms in regionale Lymphknoten liegt die Fünfjahres- Überlebensrate bei 84 %. Bei Ausdehnung in Körperorgane beträgt sie nur mehr 27%. Durch die bereits entwickelten und angewandten Therapien kann vielen Menschen mit Brustkrebs fast dieselbe Lebensqualität wie vor der Diagnose ermöglicht werden (Husmann et al. 2010).

5.3 Wie haben sich die Entstehungsursachen für Mammakarzinome im Verlauf der letzten Jahrzehnte verändert?

Viele Risikofaktoren wie z.B. Genetik, Lebensstil, Umwelteinflüsse, soziökonomische oder kulturelle Faktoren, Reproduktionsverhalten, Ernährung oder körperliche Betätigung sind an der Entstehung eines Mammakarzinoms beteiligt, es ist aber nicht möglich diese ausschließlich damit in Verbindung zu bringen (Böcker et al. 2004, Kleine-Gunk 2004). Zu den Hauptrisikofaktoren zählt das Alter, da ab dem 30. Lebensjahr das Risiko einer fehlerhaften Zellteilung steigt (Kleine-Gunk 2004).

Der Anstieg an Brustkrebsfällen in den letzten Jahrzehnten ist Großteils auf die höhere chemische Belastung in der Umwelt zurückzuführen, aber auch die Lebensgewohnheiten der Frauen haben sich stark verändert. Erwähnenswert sind Stressfaktoren, erhöhte familiäre Belastungen, Rauchgewohnheiten, natürliche und synthetische Verbindungen in der Luft, im Trinkwasser, chlororganische Pestizide und polychlorierte Biphenyle in der Nahrung mit hormonimitierender Wirkung (Lindenau et al. 1994), sowie auch in Arzneimitteln, Bewegungsmangel, Übergewicht und vermehrter Alkoholgenuss (Kleine-Gunk 2004).

Eine Risikoerhöhung ist bei Frauen zu beobachten, deren nahe Verwandte an Brustkrebs erkrankt waren, einen frühen Menarchebeginn und eine späte Menopause hatten, eine späte Erstgeburt oder keine Kinder geboren haben. Ein weiterer Faktor ist die Einnahme von Östrogenen oder anderen Hormonpräparaten um Wechselbeschwerden zu minimieren (McPherson et al. 2000, Boyd 2002, Zugmeier et al 2003).

Bei ca. 5% der betroffenen Frauen sind mutierte Brustkrebsgene (BRCA1 oder BRCA2) für die Entstehung von Brustkrebs verantwortlich. Es

besteht bei dieser Gruppe von Frauen das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken bereits in etwa ab dem 25. Lebensjahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 55%-85% (Nicoletto et al. 2001).

5.4 Bis zu welchem Umfang haben Pestizide und Xenoöstrogene einen Einfluss auf die Erkrankung und deren Verlauf

Die westlichen Länder verzeichneten in den letzten Jahrzehnten ein deutliches Ansteigen von Brustkrebserkrankungen (Tyczynski et al. 2004).

Bei den Pestiziden handelt es sich um die größte Gruppe toxischer Substanzen die, trotz der bekannten Risiken, in die Umwelt eingebracht werden. Bereits im Jahre 2000 wurde über ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei prä- und postmenopausalen Frauen welche in der Landwirtschaft, im Getreide-, Gemüse und Obstanbau beschäftigt waren, berichtet (Band et al. 2000).

Xenoöstrogene und Phytoöstrogene sind Funktionsträger, die mit der Nahrung aufgenommen werden. Durch Bindung an die entsprechenden Östrogenrezeptoren ist ihre Wirkung jener der menschlichen Hormone gleichzusetzen sodass es zu einer Schädigung der Erbsubstanz kommen kann (Crisp et al. 1998, SRU 1999).

Weiter Ergebnisse zeigen, dass physikalische Noxen wie ionisierende Strahlung (UV-Licht), Röntgen- und radioaktive Strahlung (Computerthomographie) oder chemische Noxen (anorganische, organische Verbindungen, Gase) sich negativ auf die Inzidenz auswirken und das Immunsystem so beeinflussen, dass die Reparaturmechanismen nicht mehr

ausreichend greifen und es zu einer erhöhten Anzahl an Mutationen kommt (Davis et al. 1993; Hunter & Kelsey 1993; Maas 1993; Epstein 1994b).

Die Verwendung von Bisphenol A als Zusatzstoff bei der Erzeugung von Plastikprodukten wie Babyflaschen wurde in Dänemark, Schweden und Frankreich bereits verboten und seitens der EU-Kommission der Verkauf von mit Bisphenol A kontaminierten Babyflaschen untersagt. Auf Grund laufender Studien über die Einstufung als Risikofaktor für die Entstehung von Mammakarzinomen konnten bis dato keine zielführenden Aussagen gemacht werden (BfR/www.bfr.bund.de).

Obwohl die karzinogene Wirkung von DDT weltweit bekannt und seine Verwendung in vielen Ländern bereits verboten, steht es weiterhin in Verwendung (Bassermann 1999) und auch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat sich derzeit gegen eine Herabsetzung der derzeit gültigen Grenzwerte ausgesprochen. Trotz intensiver Forschungen sind aber die tatsächlichen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus nach wie vor noch nicht endgültig geklärt (BfR/www.bfr.bund.de).

5.5 Wie schwerwiegend beeinflussen Lebensbedingungen oder die genetische Disposition die Erkrankung und deren Verlauf, aber auch die Heilung?

Durch epidemiologische Studien konnte nachgewiesen werden, dass für das Risiko der Entstehung eines Mammakarzinoms geographische Unterschiede ausschlaggebend sind. So verzeichnet die USA im Vergleich zu Japan eine wesentlich höhere Anzahl an Brustkrebsfällen (McPherson et al. 1994).

Es ist faktisch auszuschließen, dass ethnische Unterschiede eine Rolle spielen da Japanerinnen, welche nach Amerika emigrierten zwar selbst kein erhöhtes Risiko zu erwarten hatten, aber es bei der nächsten Generation zu einer Anpassung an die Erkrankungshäufigkeit des neuen Heimatlandes gekommen ist. Somit kann davon ausgegangen werden, dass Umwelt- und Lebensstilfaktoren ausschlaggebend für das Auftreten von Mammakarzinomen sind (Maass 1994).

Nur in etwa 5% aller Fälle sind vererbte Mutationen für die Entstehung von Brustkrebs verantwortlich. Dies zeigt, dass genetische Unterschiede die hohen Brustkrebsraten in westlichen Ländern nicht erklären können. In genetischer Hinsicht besteht, wenn Mutter oder Schwester vor dem 50. Lebensjahr erkrankt sind ein erhöhtes Risiko (McPherson et al. 1994) welches sich nochmals erhöht je jünger Verwandte an Brustkrebs erkrankt sind (Claus et al. 1990)

Durch neue Operationstechniken, Anwendung von Chemotherapien, Bestrahlungen, die Entdeckung aussagekräftiger Tumormarker und der Möglichkeit der Bestimmung des TNM-Status konnte die Mortalitätsrate in den vergangenen 50 Jahren reduziert werden (Galea et al. 1992; Tovey et al. 2006).

Die Sterberate in den europäischen Ländern wurde durch Prävention und Früherkennung (durch Screeningprogramme) stark gesenkt werden. Frauen ab dem 50. Lebensjahr sollten sich im Abstand von zwei Jahren einer Mammographieuntersuchung unterziehen (Goel et al. 2006).

Starke Einflüsse auf die Erkrankung und deren Verlauf nehmen Beruf, Umweltbedingungen, persönlicher Lebensstil, Ernährung, (insbesondere das daraus resultierende Übergewicht) sowie psychische Faktoren (Depressionen, Aggressionen etc.) und Stress.

Ein weiterer Faktor für das Absinken der Inzidenz von Brustkrebskrankungen ist sicher die wesentlich bessere medizinische Versorgung in den westlichen Ländern im Vergleich zu den Entwicklungsländern und eine Reduzierung der Verwendung von Hormonersatzpräparaten (Östrogen wirkt stimulierend auf den Tumor) während der Wechseljahre. So wurde beispielsweise eine Abnahme der Erkrankungsrate ab dem Jahr 2001 bei australischen Frauen ab dem 50. Lebensjahr beobachtet (Canfell et al. 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Erkrankung an Brustkrebs stark von äußeren Einflüssen abhängt, jedoch bei Früherkennung und ärztlicher Behandlung hohe Heilungschancen nicht ausgeschlossen sind.

5.6 Welche Entwicklung wird im Hinblick auf die Heilungschancen und Mortalitätsraten in den nächsten Jahren prognostiziert?

Es gilt als erwiesen, dass ein enger Zusammenhang zwischen Tumorgröße, dem Erkennungszeitpunkt der Erkrankung sowie dem Alter der Patientin und den daraus resultierenden Heilungschancen besteht.

Die Zunahme der Brustkrebsinzidenz ist teilweise auch auf den zahlenmäßig höheren Anteil an älteren Menschen zurückzuführen. Wahrscheinlich werden sich die Erkrankungszahlen durch bessere Diagnose-, Operations- und Therapiemethoden erhöhen, und es wird es zu einem Absinken der Mortalitätsrate kommen.

Nicht geklärt ist der gravierende Unterschied zwischen einer deutlich niedrigeren Inzidenz in Japan und Südost-Asien und der hohen Inzidenz in den

USA und Westeuropa. Hier liegen unterschiedliche Ergebnisse vor (Ahlborg et al. 1995, Kang et al. 1997). Offenbar ist der Grund die schnelle Umstellung durch die Emigration in ein Land mit hohen Rückständen an Pestiziden, eine fettreichere Ernährung und die Anpassung an die Lebensgewohnheiten des neuen Heimatlandes.

Screeningprogramme (von der WHO befürwortet) ermöglichen eine Früherkennung welche zu einer Verringerung der Mortalitätsrate einen wesentlichen Beitrag leistet, bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr um 30% (Malek 2009) und es wäre wünschenswert auch Programme wie die MRT kostengünstig und für alle Frauen zugänglich einzuführen.

Abstract

Breast cancer is the most common malignant disease in women, and in western industrialized countries the most common type of tumor and the second leading cause of death. In the past 50 years the risk has doubled in western industrialized countries. In Germany breast cancer is the leading malignancy and cause of death among women today. Changes that can lead to breast cancer differ greatly and often the sum of several factors can cause an outbreak. For example mutations, chromosomal instability or epigenetic changes are common events to disturb cells growth and death. According to literature breast cancer is affected mostly by environmental factors. They include age, time of first menarche, first birth, country of origin, family history, diet (e.g. increased alcohol or nicotine consumption) and estrogen levels. It is known that 95% of breast cancer cases are due to epigenetic changes.

The increasing use of synthetic chemicals and their occurrence in our environment means that people are continuously exposed to multiple complex chemical mixtures. These environmental factors influence cellular pathways and the entire human hormone system. The dietary factors include the impact of food with residues of organochlorine pesticides and other compounds present in the environment, such as PCP and PCBs. The female hormone estrogen controls the development and functions of the breasts and also promotes breast cancer growth. Lifestyle and environment seem to play an important role during breast cancer development. It was observed that the risk in industrialized countries compared to low-risk areas, mainly developing countries, is increased up to sevenfold.

Breast cancer is therefore a complex disease most common in females, but also in males, which is characterized by accumulation of multiple molecular changes induced by various environmental factors. The thesis will deal with breast cancer and its epidemiology in females in the last 50 years. Various forms of therapy were developed in the past. In recent days other conservative and non-invasive methods are used beside surgery.

In addition the relationship between the development of breast cancer and environmental conditions were noted. Furthermore the mortality rate has changed during the past fifty years. However, the relationship is often not clear and the importance of various screening and treatment methods will be discussed.

Zusammenfassung

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen und in den westlichen Industrieländern deren häufigste Krebserkrankung sowie die zweithäufigste Todesursache. Das Risiko hat sich in den letzten 50 Jahren in den westlichen Industrieländern verdoppelt. In Deutschland ist Brustkrebs heute die häufigste bösartige Erkrankung und Todesursache bei Frauen. Die Veränderungen die zur Erkrankung führen können sind vielfältig und oft ist es die Summe mehrerer Ereignisse die zum Ausbruch führen. Laut Literatur wird Brustkrebs meist durch Umweltfaktoren beeinflusst aber eine nicht weniger bedeutende Rolle spielen Alter, Zeitpunkt der ersten Menarche und erster Geburt, das Herkunftsland, Familiengeschichte, Ernährung (z. B. erhöhter Alkohol oder Nikotingenuss) und Östrogene. Es ist bekannt, dass 95% aller Fälle von Brustkrebs als Folge epigenetischer Veränderungen auftreten. Der vermehrte Einsatz von synthetischen Chemikalien in unserer Umwelt hat dazu geführt, dass Menschen ständig den unterschiedlichsten Chemikalienmischungen ausgesetzt sind, die die Signalwege der Zellen in verschiedener Weise negativ beeinflussen und das gesamte Hormonsystem stören können. Zu den schädlich wirkenden Ernährungsfaktoren zählen die Belastung der Nahrungsmittel mit Rückständen von chlororganischen Pestiziden Verbindungen wie PCP und PCB. Das weibliche Sexualhormon Östrogen steuert die Entwicklung der Brüste und kann ein auslösender Faktor für Brustkrebs sein.

Lebensstil und Umwelt scheinen eine wichtige Rolle in der Entwicklung eines Mammakarzinoms zu spielen. Es wurde beobachtet, dass das Risiko in den Industrieländern im Vergleich zu risikoarmen Gebieten, vor allem Entwicklungsländer, bis zu siebenfach erhöht ist. Brustkrebs ist eine Erkrankung der weiblichen sehr selten auch der männlichen Brust.

Die folgende Arbeit wird sich mit der weiblichen Brustkrebserkrankung auseinandersetzen und deren Epidemiologie in den letzten 50 Jahren. Die Durchführung der chirurgischen Eingriffe wurde weitgehend schonender und konservative und nicht-invasive Methoden entwickelt. Neue weniger belastende Untersuchungsmaßnahmen wurden entdeckt und die Zusammenhänge zwischen der Entstehung von Mammakarzinomen und den Umweltbedingungen werden besser verstanden und dadurch die Mortalitätsrate vielleicht verringert.

6. Quellen

6.1 Literaturverzeichnis

Abraham D.C., Jones R.C., Jones S.E., Cheek J.H., Peters G.N., Knox S.M., Grant M.D., Hampe D.W., Savino D.A. und Harms S.E.; Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 78 (1): S. 91-100; 1996

ACO – ASSO, Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie, Austrian Society of Surgical Oncology; [www. Aco-asso.at/manual/aktuell/mammaneu/index.html](http://www.Aco-asso.at/manual/aktuell/mammaneu/index.html); Mammakarzinom; 4. Pathologie; Ansprechpartner: Fr. Mag. Claudia Gruber; Februar 2010; Besucht am: 10.04.2011

Adlercreutz H., Gorbach S.L., Goldin B.R., Woods M.N., Dwyer J.T., Hamalainen E.; Estrogen metabolism and excretion in oriental and Caucasian women. *J Natl Cancer Inst* 86: 1076-82; 1994

Ahlborg U.G., Lipworth L., Titus-Ernstoff L.; Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis; an assesment of biological and epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol* 25; S.: 463-531; 1995

Akkan Z., Flaig H., Ballschmiter K.H.; Pflanzenbehandlungs- und Schädlingsbekämpfungsmittel in der Umwelt –Emissionen, Immissionen und ihre human - und ihre ökotoxologische Bewertung. E. Schmidt Verlag Berlin, S. 11-281; 2003

Albert U.S., Schulz K.D.; Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland: Manual i zur Stufe 3-Leitlinienkonsensuskonferenz „Selbstuntersuchung der Brust“; 2002

Almog N.: Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. In: *Cancer Lett* 294, S. 139-46; PMID 20363069, 2010

American Cancer Society; *Cancer Facts & Figures for African Americans 2000-2001*; American Cancer Society, Atlanta, 2000

Arbyn M., Raifu A.O., Autier P., Ferlay J.; Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004; *Oxford Journals; Medicine; Annals of Oncology*; Volume 18, Issue 10; S. 1708-1715; 2007

Arends M.J., Wyllie A.H.; Apoptosis: Mechanisms and roles in pathology; *International Review of Experimental Pathology*; Volume 32; S.: 223-54; 1991

Armstrong B., Woodings T., Stenhouse N., Nedlands W.A. (Hrsg.); Mortality from cancer in migrants to Australia 1; NH&MRSC Research Unit in Epidemiology and Preventive Medicine, University of Western Australia, Australia; S. 962-71; 1983

Armstrong K., Eisen A., Weber B.; Assessing the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 342: S. 564-71; 2000

Aoki K., Kurihara M.; The history of cancer registration in Japan: contribution of Dr. Mitsuio Segi. *Cancer Surv* 19-20. S 563; 1994

ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry), US Department of Health and Human Services, *Toxicological profile for DDT, DDD*, Atlanta, GA. USA 2002

Autier P., Boniol M., La Vecchia C., Vatten L., Galvin A, Héry C., Heanue M.; Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database, *BMJ*. 2010 Aug 11;341:c3620.doi: 10.1136/bmj.c3620, 2010

- Badenberg C.;** Bei Krebserkrankungen trennen sich Ost und West; Copyright © 1997-2011; Ärzte Zeitung Verlags-GmbH; Springer Medizin; Sonderdruck, 09.11.2009
- Band P.R., Le N.D., Deschamps M., Gallagher R.P., Yang P.;** Identifikation of occupation cancer risks in British Columbia: a population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. J Occup Environ Med 42: S. 284-310; 2000
- Barth R.J., Jr.;** Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors; Breast Cancer Research and Treatment 57: S. 291-295; 1999
- Barth V., Barth A.;** Brustkrebs: schnell verstehen – richtig behandeln; Trias Verlag in MVS Medizinverlag; Stuttgart GmbH & Co. KG; 2003
- Baselga J., Albanell J., Molina M.A., Arribas J.;** Mechanism of action of Trastuzumab and scientific update; Semin Oncol 28 (Suppl 16), S. 4-11, 2001
- Bassermann K.;** Der Markt für Pflanzenschutzmittel; Dissertation; Universität Hohenheim 1999
- Bastert G., Costa S., Schmidt H.;** Prämaligne und maligne Mammatumoren. In: Dudenhausen J und HPG Schneider (Hrsg): Frauenheilkunde und Geburtshilfe De Gruyter, Berlin, 1994
- Bauer L.;** Operative Therapie des primären Mammakarzinoms. In: Ditz S., Diegelmann C.; Isermann M.; (Hrsg): Psychoonkologie-Schwerpunkt Brustkrebs. Ein Handbuch für ärztliche und psychotherapeutische Praxis. 1. Auflage Kohlhammer: Stuttgart; S.39-41; 2006
- Baum M., Ziv Y., Coletta A.A.:** Can we prevent breast cancer? Br J Cancer 64: S. 205-07; 1991

Bennet B., Goldstein D., Lloyd A., Davenport T., Hickie I.; Fatigue and psychological distress-exploring the relationship in women treated for breast cancer. In: European Journal of Cancer, 40; S. 1689-95, 2004

Beral V.; An Epidemiological Perspective on the Causes and Prevention of Breast Cancer. SABCS 2009; Plenary Lecture 1; Cancer Research, Volume 69, Issue 24, Supplement 3; December 15, 2009

Beratergremium für Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker; DDT und Derivate – Modellstoffe zur Beschreibung endokriner Wirkungen mit Relevanz für die Reproduktion; BUA-Stoffbericht 216; S. Hirzel Verlag; August 1998

Bertucci F., Houlgatte R., Granjeaud S., Nasser V., Loriod B., Beaudoin E., Hingamp P., Jacquemier J., Viens P., Birnbaum D., Nguyen C.; Prognosis of breast cancer and gene expression profiling using DNA arrays Ann N Y Acad Sci 975: S. 217-31; 2002

Bevers T.B., Primary Prevention and early detection. In: Breast Cancer. (Hrsg): Hunt K. et.al. Springer Verlag New York; S. 121-34, 2001

BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung; Neues Gutachten der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit: Bisphenol A in Lebensmittelkontaktmaterialien; Information Nr. 003/2011 es BfR vom 1. Oktober 2010; www.bfr.bund.de; Präsident: Professor Dr. Dr. Andreas Hensel; Besucht am: 10.04.2011

Bissonauth V., Shatenstein B., Fafard E., Maugard C., Robidoux A., Narod S., Ghadirian P.; “Risk of breast cancer among French-Canadian women, noncarriers of more frequent BRCA1/2 mutations and consumption of total energy, coffee, and alcohol.” Breast J.15 Suppl 1: S. 63-71; 2009

- Björnsson H.T., Fallin M.D., Feinber A.P.;** an integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. *Trens Genet.* 20: S. 350-58 2004
- Böcker W., Denk H., Heitz P.;** Pathologie; Urban & Fischer Verlag; München, Jena; 3. Auflage, 2004; S. 170, 855-869, 979-997
- Børresen-Dale A.L.;** Genetic profiling of breast cancer: from molecular portraits to clinical utility *Int J Biol Markers* 18: S. 54-6, 2003
- Boyd N.F.** (Einl.) The epidemiology of breast cancer in *Oxford Textbook of Oncology* Oxford University Press; 2. Aufl., 2002
- Boyle P.;** Epidemiology of breast cancer, *Bailliere`s Clinical Oncolgy* 2/1: S. 1-57, 1988
- Braun S., Cevatli B.S., Assemi C., Janni W., Kantenich C.R., Schindlbeck C., Rjosk D., Hepp F.;** Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. *JClin Oncol* 19: S. 1468-75; 2001
- Bundesinstitut für Risikobewertung, „www.bfr.de“;** Information Nr. 003/2011 des BfR vom 01. Oktober 2010; S.:1
- Burhardt I.;** Brustkrebs ist der häufigste maligne Tumor der Frauen;
© Carestream Health, Inc. 2009; Carestream Health; Newsletter Screening Vorwort; 2009
- Buser H.R., Müller M.D.;** Isomer-selective and enantiomeraselective determination of DDT and related compounds using high-resolution gas chromatography/mass spectrometry and chiral high performance liquid chromatography. *Anal. Chem.* 67; S. 2691-98; 1995

Caldwell C.B.; Characterisation of mammographic parenchymal pattern by fractal dimension . Phys. Med. Biol., Vol. 35, Nr. 2; S.: 235-247; 1990

Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J.; Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospektiv studies cohort of U.S. adults. New Engl. J Med 348: S. 1625-38; 2003

Cancer screening in the European Union; Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening; First Report; European Commission; © European Communities, 2008

Canfell K., Banks E., Moa A.M., Beral V.; Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. Med J Vol. 188; S.: 641-4; 2008

Carson R.: Der stumme Frühling; C.H. Beck Verlag München: S. 222-46; 1990. (Titel der Originalausgabe: Silent Spring. Penguin Books-Verlag England, 1962)

Cassidy A., Bingham S., Stechell K.D.; Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. Am J Clin Nutr 60: S. 333-40; 1994

Cheung K.L., Graves C.R.L., Robertson J.F.R.; Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. Cancer Treat Rev 26(2), S. 91-102; 2000

Clark G.M., Dressler L.G., Owens M.A., Pounds G., Oldaker T., McGuire W.L.; Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry; N Engl J Med 320: S. 627-633; 1989

- Clark G.M., Dessler L.G., Owens M.A., Pounds G., Oldaker T., Mcguire W.L.;** Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 320: S. 627-33; 1989
- Clarke R., Clarke-Hilakivi L., Cho E., James M.R., Leonessa F.;** Estrogenes, phytoestrogens and breast cancer. *Advances in experimental medicine and biology* 401: S. 63-85; 1996
- Claus E.B., Risch N J., Thompson W.D.;** Age at onsets as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 13; S.: 961-72; 1990
- Clemons M., Goss P.;** *N. Engl. J. Med.*; S. 276, 344 2001
- Cléries R., Ribes J, Esteban L., Martinez J.M., Borrás J.M.,** Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol.* 2006 Dec; 17 (12) : S. 1783-91. Epub Sep 13. 2006
- Coleman M.P., Gatta G., Verdecchia A., Estève J., Sant M., Storm H., Allemani C., Ciccolallo L., Santaquilani M., Berrino F., EUROCARE Working Group;** EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europa at the end of the 20th century; *Annals of Oncology* 14 (Supplement 5): S. 128-149, 2003
- Coleman M.P., Slogett A., Babb P. et al.;** Trends in breast cancer incidence, survival and mortality. *Lancet*; 356: S. 590-59; 2000
- Coussens L., Yang Feng T.L., Lyao Y.C., Chen E., Gray A.,Mc Grath J., Seeburg P.H., Libermann T.A., Schlessinger J., Francke U.;** Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu onkogene. *Science* S. 230-1132; 1985

Cowan C., Hoskins R.: Information preferences of women receiving chemotherapy for breast cancer. In: European Journal of Cancer Care, 16(6); S: 543-50; 2007

Crisp T.M., Clegg E.D., Cooper R.L., Wood W.P., Anderson D.G., Baetcke K.P., Hoffmann J.L., Morrow M.S., Rodier D.J., Schaeffer J.E., Touart L.W., Zeeman M.G., Patel Y.M.; Environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. Environ Health Perspect; Volume 106, Supplement 1: S. 11-56; February 1998

Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N., Jakesz R., Kaufmann M., Regan M., Sainsbury R.; LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group (2007) Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor- positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet; 369 (9574): S. 1711-1723; 2007

Cuzick J.; Screening for cancer: future potential. Eur J Cancer 35; S.: 1925-32; 1999; Early Breast cancer : an overview of the randomized trials. Lancet 351, S.: 1451-67; 1998

Czirkovit C., Feichter A., Gollmer A., Link A., Unger T.; „Mammographie Screening Austria - Evaluationsbericht“; ÖBIG 2009

Darbre P.D., Aljarra A., Miller W.R., Coldham N.G., Sauer M.J., Pope G.S.; Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours. J- Appl-Toxicol. 24 (1), S. 5-13; 2004

Davies D.L., Bradlow H.L., Wolf M.S., Woodruff T., Hoel D.G., Culver H.A.; Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 101/5: S.: 372-77; 1993

Davies J.A.; Mechanisms of Morphogenesis: the creation of biological form;
Elsevier Academic Press; 2005

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG); Quellen: **Diel I.J., Seegenschmiedt H.:** Therapie von Skelettmetastase in: Schmoll H. J., Höffken K, Possinger K.; (Hsrg.): Kompendium Internistische Onkologie, Springer Verlag S. 994-1014 2006 (aktualisiert am 16.12.2010)

Deutsche Krebshilfe; helfen, forschen, informieren;
“www.krebshilfe.de/krebszahlen.html”; Herausgeber: Deutsche Krebshilfe e.V., Bonn, Deutschland; © 2011 Deutsche Krebshilfe e.V.
Besucht am: 19.03. 2011

Deutsche Krebshilfe; Kooperationsgemeinschaft Mammographie; Presse-Information 60/2008 (B); Bonn, 29. September 2008

Dickson R.B., Lippmann M. E.; Control of human breast cancer by estrogen, growth factors, and oncogenes. Cancer Treatment and Research 40: S.119-65; 1988

Doll R., Peto R.: The cause of human cancer: Quantitative estimation of avoidable risks of cancer in the United States. J Natl cancer Inst 66: S. 1192-1308; 1981

Doods E.C., Lawson W.; (1935). Molecular structure in relation to oestrogenic activity. Copounds without a phenantrene nucleus. Proceedings of the Royal Society 125 (839): S. 222-233. (1936): Synthetic estrogenic agents without the phenantrene nucleus. Nature 137:996. (http://www.bundesumweltamt.de/uba-info-medien/mysql_medien.php?anfrage=Kennnummer&Suchwort=3782)

Dorgan J.F., Brock J.W., Rothman N., Needham L.L. Miller R., Stephenson H.E.J.R., Schussler N., Taylor P.R.; Serum organochlorine pesticides and

PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA).
Cancer Causes and Control, Vol. 10; 01.11.1999

Duffy M.J.: Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value?
Clin Chem 52(3), S. 345-351; 2006

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Effects of
chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence
and 15-year survival: an overview of the randomized trials; The Lancet;
Volume 365, Issue 9472; S.: 1687-1717; 14. – 20. Mai 2005

Elston C.W., Ellis I.O.; Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The
value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with
long-term follow-up; Histopathology 19: S. 403; 1991

Engel J., Beinert T., Delius M., Hölzel D., Schubert-Fritschle G.;
Epidemiologie; In: Manual Mammakarzinome; Bandherausgeber: PD Dr. med.
Janni W.; Herausgeber: Tumorzentrum München; W. Zuckschwerdt Verlag
München, Wien, New York; 11. überarbeitete Auflage 2007, S. 1-12

Engel J., Hölzel D., Kerr J., Schubert-Fritschle G.; Epidemiologie. In: Manual
Mammakarzinome. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Zuckschwerdt Verlag München; 9. überarbeitete Auflage, S. 1-11; 2003

Epstein S.; Environmental pollutants as unrecognized causes of breast cancer.
Int J Health Serv 24/1; S.: 145-50; 1994b

Evans N.; State of the evidence: What is the connection between chemicals
and breast cancer? Breast cancer fund and breast cancer action
(www.breastcancerfund.org; www.bcaction.org): S. 1-32; 2002

Faller A., Schünke M.; Der Körper des Menschen, Einführung in Bau und
Funktion; Georg Thieme Verlag Stuttgart; 15. überarb. Auflage, 2008

Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D., GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 10 IARC Cancer Base No. 5; Lyon; 2001

Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M., Boyle P.; Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *An Onkol* 18; S 581

Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.; Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008; *International Journal of Cancer*; 127, S. 2893-2917; © UICC 2010

Fisher B., Anderson S., Redmond S.K., Wolmark N., Wickerham D. L., Cronin W.M.; Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 333(22): S. 1456-61, 1995

Forouhi P., Walsh J.S., Anderson T., Chetty U.; Ultrasonography as a measuring breast tumour size and monitoring response to primary systemic treatment. *Br J Surg* 81(2): S. 223-5 1994

Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F., Ballestar M.L., Heine-Suñer, Cigudosa J.C., Urioste M., Benitez J., Boix-Chornet M., Sanchez-Aguilera A., Ling C., Carlsson E., Poulsen P., Vaag A., Stephan Z., Esteller M.; Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins; Edited by Stanley M. Gartler, University of Washington, Seattle, WA (received for review January 17, 2005)

Freedman M.L., Penney K.L., Stram D.O., Le Marchand L., Hirschhorn J.N., Kolonel L.N., Altshuler D., Henderson B.E., Haiman C.; *Human Molecular Genetics*, Vol. 13, No. 20 © Oxford University Press, 2004

Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.W., Ellis I.O.; The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 22: S. 207-219, 1992

Gerber B.; Prävention des Mammakarzinoms, in: *Der Gynäkologe*, Heft 41, Springer Medizin Verlag 7/2008, S. 490-99, 2008

Gerber B.; Universitätsfrauenklinik Rostock. *Deutsches Ärzteblatt/Jg.98/Heft* 24/15. Juni 2001

Germain P., Stales B., Daquet C., Spedding M., Laudet V.; Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev*, 58(4): S. 685-07 2006

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert- Koch-Institut: Krebs in Deutschland; 5. überarbeitete Auflage. Saarbrücken, 2006 Grushko T.A., Blackwood M.A., Schumm P.L., Hagos F.G., Adeyanju M.O., Feldman M.D., Sanders M.O., Weber B.L., Olopade O.I., Molecular-cytogenetic analysis of HER-2/neu gene in BRCA1-associated breast cancers *Cancer Res* 62, S. 1481-1488, 2002

Giersiepen K., Heitmann C., Janhsen K., Lange C.; Robert Koch Institut, Brustkrebs Heft 25, Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Berlin 2005

Globocan 2008; Cancer fact sheet; Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary;
<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>; besucht am: 22.03.2011

Goel A., Littenberg B., Burack R.C.; The association between the pre-diagnosis mammography screening interval and advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 2006

Gøtzsche P.C., Nielsen M.; Screening for breast cancer with mammography (Review); A reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The

Cochrane Collaboration (published by John Wiley & Sons, Ltd.) and published in The Cochrane Library 2009, Issue 4; 2009

Grosse A., Schreer I., Frischbier H.-J., Maass H., Loening T., Bahnsen J.; Results of breast conserving therapy for early breast cancer and the role of mammographic follow-up; International journal of radiation oncology, biology, physics; Volume 38; Number 4; S.: 761-67; 1997

Guardino X., Serra C., Obiols J., Rosell M. G., Berenguer M. J., Lopez F., Brosa J.; Determination of DDT and related compounds in blood samples from agricultural workers. J Chromatograph A. 719(1), S. 141-7; 1996. Journal of Health Science, 56(5); S. 566-75; 2010

Hahn D.; Moderne Brustkrebsdiagnostik. Bayrisches Ärzteblatt 2: S. 72-76, 2008

Hahn A. Strohle A., Wolters M.; Sekundäre Pflanzenstoffe – die neuen Vitamine. Deutsche Apothekerzeitung 5; S. 73-81; 2005

Halsted W.S.; The results of operation for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. John Hopk Hosp Rep 4; S. 297; 1894

Halsted W.S.; The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. Ann Surg. 46(1): S. 1-19; 1907

Hansen J.; Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. Am J Ind Med 36: S. 43-7; 1999

Hanstein B., Djanhansouzi S., Dall P., Beckmann M.W., Bender G.; Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. European Journal of Endocrinology 150: S. 243-255; 2004

Harbeck N., Thomssen C.; Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom, S. 16-23; In: State of the Art Meeting Gravenbruch: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome Zuckschwerdt, München, 2002

Harbeck N., Aigner M., Kuschel B., Kiechle M.; Mammakarzinom-prognostische und prädiktive Faktoren. *Onkologie* 8: S.: 808-16; 2002

Healy B.; BRCA genes-bookmaking, fortunetelling, and medical care. *N Engl J Med*, 336: S. 1448-1449. PM: 9145684; 1997

Heinzow B.; Organische Verbindungen Pentachlorphenol. In Wichmann H.E., Schlipkötter H.W.; (Hsrg. Füllgraf G.): *Handbuch der Umweltmedizin*. Ecomed Verlag Landsberg/Lech, IV-4: S. 1-22; 1997

Heywang-Köbrunner S.H., Nähring J., Hacker A.; Mammographie-Screening, Konzept, Qualitätssicherung und interdisziplinäre Zusammenarbeit; *Pathologie* 29; Springer Medizin Verlag, 2008; S. 163-67

Heywang-Köbrunner S.H., Hirte L., Nolte E., Bain C., McKee M.; Breast cancer mortality in Russia and Ukraine 1963–2002: an age-period-cohort analysis, *International Journal of Epidemiology* 36: S. 900–906, 2007

Heywang-Köbrunner S.H., Scheer I. Bässler R., Dickhaut M., Hoberg B., Perlet C., Viehweg P.; Bildgebende Mammadiagnostik; Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen. Referenzreihe (RRR); *Radiologie*. 2. Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, (Hsrg. Mödler Ulrich) Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 110; 2008

Heywang-Köbrunner S.H., Schreer I.; Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur Radiol* 47(3): S. 232-6, 2003

- Hirte L., Nolte E., Bain C., McKee M.;** Breast cancer mortality in Russia and Ukraine 1963-2002: an age-period-cohort analysis; International Journal of Epidemiology; Volume 36; S.: 900-06; 2007
- Hofer U., Althaus S., Knecht U., (Ed.);** Gutartige Tumoren, Allgemeines; eesom® – Ihr Gesundheitsportal – verständlich und aktuell; www.eesom.com; Stand: 05.07.2007
- Howdeshell K.L., Hotchkiss A.K., Thayer K.A., Vandenberg J.G., vom Saal F.S.;** Exposure to bisphenol A advances puberty;.Nature.; 401: S. 763-764, 1999
- Hoyer A.P., Grandjean P., Jorgensen T., Brock J.W., Hartvig H.B.;** Organochlorine exposure and risk of breast cancer. The Lancet, Vol. 352; S.: 1816-20; 1998
- Huber S., Medl M., Helbich T., Taucher S., Wagner T., Rudas M., Zuna I., Delorme S.;** Locally advanced breast carcinoma: computer assisted semiquantitative analysis of color Doppler ultrasonography in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemotherapy (work in progress). J Ultrasound Med 19(9): S. 601-7, 2000
- Humphrey L.L., Ballard D.J.;** Screening mammography West J Med 149, S. 95 – 97, 1988
- Hunter D.J., Kelsey K.T.;** Pesticide Residues and breast cancer: The harvest of a silent spring ? (Vorwort) J Natl Cancer Inst 85/8; S.: 598-99; 1993
- Hunter D.J., Hakinson S.E., Laden F., Colditz G.A., Manson J.E., Willet W.C., Speizer F.E., Wolff M.;** Plasma organochlorine levels and risk of breast cancer in a prospective study. N Engl. J. Med., 337; S.: 1253-58; 1997

Husmann G., Kaatsch P., Katalinic A., Bertz J., Haberland J.G., Kraywinkel K., Wolf U.; Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; Robert Koch-Institut, Berlin; 7. Ausgabe, 2010

Institut für Plastische- Ästhetische & Handchirurgie; Mammakarzinom; <http://www.mediplast.de/mammakarzinom.htm>; Webmaster: Volker Schlotmann; Copyright © 2004 Mediplast, Stand: Sonntag, 08. Januar 2006; besucht am: 10.04. 2011

Isermann M.; Aktuelle Entwicklungen in der psychoonkologischen Versorgung. DMP Brustkrebs, Risiken und Chancen. In: Ditz, S.; Diegelmann, C.; Isermann, M. (Hg.): Psychoonkologie – Schwerpunkt Brustkrebs. Ein Handbuch für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis. 1. Aufl. Kohlhammer: Stuttgart, S. 15–20, 2006

Jaenisch R., Bird A.; Epigenetic regulation of gene expression: how the genom integrates intrinsic and environmental signals; Nat. Genet. Suppl. 33: S. 245-54; 2003

Janni W. (Hrsg.); Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York; 11. überarbeitete Auflage, 2007

Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M.; Cancer Statistics, CA Cancer J Clin 2003: 52: S. 23-47; 2003.

Jemal A., Tiwari R.C., Murray T., Ghafoor A., Samuels A., Ward E., Feuer E.J., Thun M.S.; American Cancer Society Cancer statistics. CA Cancer J Clin 54: S. 8-29; 2004

- John E.M., Horn-Ross P.L., Koo J.;** Lifetime physical activity and breast cancer risk in a multiethnic population: The San Francisco Bay Area Breast Cancer Study. *Cancer Epid Biom & Prev* 12: S. 1143-52; 2003
- Jonat W.:** Goserelin (Zoladex) its role in early breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Br J Cancer* 85 Supp 2; S: 1, 2001
- Kang Y.S., Matsuda M., Kawano M., Wakimoto T., Min B.Y.;** Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in human adipose tissue from western Kyungnam, Korea. *Chemosphere* 35/10; S.: 2107-17; 1997
- Kaufmann M., Kanz L.;** Immuntherapie der Mammakarzinome mit Herceptin: Zweiter Expertenworkshop „Neue Entwicklungen bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms“; *MEDIZIN: Kongressberichte und –notizen; Deutsches Ärzteblatt* 97(13): A-844 / B-700 / C-654; 2000
- Kaufmann M., Scharl A., Ahr A.;** Gynäkologie und Geburtshilfe. Verlag Sympomed, München, Bd 1, 2002
- Kelloff G.J., Lippman S.M., Dannenberg A.J., Sigman C.C., Pearce H.L., Reid B.J., Szabo E., Jordan V.C., Spitz M.R., Mills G.B., Papadimitrakopoulou V.A., Lotan R., Aggarwal B.B., Bresalier R.S., Kim J., Arun B., Lu K.H., Thomas M.E., Rhodes H.E., Brewer M.A., Follen M., Shin D.M., Parnes H.L., Siegfried J.M., Evans A.A., Blot W.J., Chow W.H., Blount P.L., Maley C.C., Wang K.K., Lam S., Lee J.J., Dubinett S.M., Engstrom P.F., Meyskens F.L. Jr, O'Shaughnessy J., Hawk E.T., Levin B., Nelson W.G., Hong W.K.;** AACR Task Force on Cancer Prevention; Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer – a plan to move forward; *Clin Cancer Res.* 12(20): S. 3661-97; 2006 Jun 15

Kemper G.; Bericht von SABCS 2009: Eine Zusammenfassung angelehnt an die Breast Cancer Action-Berichterstattung aus dem Dezember 2009;
(© 2007-2009 www.bcaction.de)

Khan N., Afaq F., Mukhtar H.; Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer Lett.* 293(2): S. 133-43; 2010 Jul 28; Epub Jan 18. 2010

Kleine-Gunk B.; Brustkrebs vorbeugen: Das Aktiv – Programm für jede Frau; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999 (Erstauflage); Trias Verlag in MVS Medizinerverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, 2004.

Kliwer E.V., Smith K.R.; Breast cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. *J Natl Cancer Inst* 87: S. 1154-1161; 1995

Knabbe C.; Steroide und Wachstumsfaktoren in der Proliferationskontrolle von Mammakarzinomen; In: Braendle W, Schulz K-D (Hrsg.): Hormone und Mammakarzinom; Zuckerschwerdt, München; Seiten 6-14; 1998

Knippers R.; „Molekulare Genetik“; Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 9., neubearb. Aufl., 2006; S. 1 – 586

Korach K.S.; Surprising places of estrogenic activity. (Vorwort) *Endocrinology* 132/6: S. 2277- 8; 1993

Koscielny S., Tubiana M., Le M.G., Valleron A.J., Mouriesse H., Contesso G., Sarrazin D.; Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 49: S. 709-715; 1984

Kraus-Tiefenbacher U., Wenz F.; Strahlentherapie; In: Ditz, S.; Diegelmann, C.; Isermann, M. (Hrsg.): Psychoonkologie-Schwerpunkt Brustkrebs. Ein

Handbuch für ärztliche und psychotherapeutische Praxis; 1.Aufl. Kohlhammer: Stuttgart, S. 42-47; 2006

Kreienberg R., Möbus V., Jonat W., Kühn T., Mammakarzinom – Interdisziplinär; Springer-Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg; Springer Medizin; 2010

Kreienberg R., Runnebaum I.B., Beck T.; Präoperative Diagnostik und operative Therapie des Mammakarzinoms; In: Kreienberg R., Möbus V., Alt D. (Hrsg.) Management des Mammakarzinoms. Springer, Berlin; S. 134-150; 1998

Kuihara M., Aoki K., Tominaga S.; Cancer mortality statistics in the world. Univ Nagoya Press; 1984

Leis H.P.; Prognose des Mammakarzinoms. In: Brustkrebs – Organerhaltung und Rekonstruktion. H Bohmert (Hrsg) Thieme, Stuttgart; 1989

Levi F., Bosetti C., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C.; Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe; European Journal of Cancer Prevention; Volume 14, Issue 6: S. 497-502; December 2005

Levi F., Lucchini F., Negri e., La Vecchia C., The fall in breast cancer mortality in Europe; Eur J Cancer 37 (11): S. 1409-12; Jul. 2001

Levi F., Negri E., La Vecchia C.; The decline in cancer mortality in the European Union, 1988-1996. Eur J Cancer 36, S.: 1965-68; 2000

Levi F., Lucchini F., Negri E., Boyle P., La Vecchia C.;Cancer mortality in Europe, and an overview of trends from 1955 ti 1994. Eur J Cancer 35; S.: 1477-1516; 1999

Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K. Iliadou A., Kaprio J, Koskendvuo M., Pukkala E., Skytthe A., Hemminki K., Environmental and heritable factors in the causation of cancer – Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland; *Journal of Medicine*, Volume 343; Number 2; July 13, 2000

Lilienfeld A., Levin M., Kessler I.; *Cancer in the United States.* Massachusetts:Harvard University Press,Cambridge, USA 1972

Lindenau A., Fischer B., Seiler P., Beier H.M.; Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on reproductive tissues in female rabbits. *Human Reproduction* vol.9 no.5: S. 772-780; 1994

Loehberg C. R., Lux M. P., Ackermann S., Poehls., U., G., Bani M. R., Schulz-Wendtland R., Papadopoulos T., Schmucker M., Beckmann M.W., Fasching P. A.; Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: which diagnostic procedures can be used? *Anticancer Res* 25(3c): S. 2519-25 2005

Lundholm C.E.: The effects of DDE, PCB and chlordane on the binding of progesterone to its cytoplasmic receptor in the eggshell gland mucosa of birds and the endometrium of mammalian uterus. *Comp. Biochem. Physiol.* 89C(2); S: 361-8; 1988

Maass H., Jonat W.; Steroid receptors as a guide for therapy of primary and metastatic breast cancer. *J Steroid Biochem* 19: S. 833-837; 1983

Maass H.; Umweltfaktoren in der Entstehung gynäkologischer Malignome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 254/1-4: S.: 647-54; 1993

Maass H.: Mammakarzinom: Epidemiologie *Gynäkologie* 27: S.3-6, 1994

Malek D., Rabe P., Bock K., Hecht G., Heindel W., Heywang-Köbrunner S., Kettritz U., Regitz-Jedermann L., Katalinic A., Urbschat I.; Evaluationsbericht 2005-2007, Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. (Hrsg. Kooperationsgemeinschaft Mammographie) S. 14; 2009

Mandelbrot Benoit B.; Die fraktale Geometrie der Natur, 1. Auflage 1987

Mansel R.E., Goyal A., Newcombe R.G., ALMANAC Trialists Group; Internal mammary node drainage and its role in sentinel node biopsies: the initial ALMANAC experience. Clin Breast Cancer, 5(4): S. 279-84; discussion 285-6; 2004

Messina M.J., Persky V., Setchell K.D., Barns S.; Soy intake and cancer: risk a review of the in vitro and in vivo data. Nutr Cancer 21/2: S. 113-31; 1994

McKeage K., Perry C.M.; Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2 Drugs 62, S. 209-243; 2002

MacKenzie J.; Breast cancer following multiple fluoroscopies. Br J Cancer 19: S. 1-8; 1965

McKinney J.D.; Interactive hormonal activity of chemical mixtures. Gast-Vorwort. Env Health Perspect 105/9: S. 896-7; 1997

McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M.; Breast Cancer-epidemiology, risk factors and genetics; B M J 309; S.: 1003-6; 1994

McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M.; ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics BMJ;321: S. 624-8; 2000

Meißner T., Schweinsberg F.; Pentachlorophenol in the indoor environment: evidence for a correlation between pentachlorophenol in passively deposited

suspended particulate and in urine of exposed persons; Toxicology Letters; Environmental Hygiene V; Volume 88; Issues 1-3, S. 237-242; November 1996

Melchert F.; Was ist Brustkrebs? Epidemiologie, Onkogenese, Risikofaktoren des Mammakarzinoms. In: Ditz, S.; Diegelmann, C.; Isermann, M. (Hrsg.): Psychoonkologie – Schwerpunkt Brustkrebs. Ein Handbuch für die ärztliche und psychotherapeutische Praxis. 1. Aufl. Kohlhammer: Stuttgart; S. 21-36; 2006

Merzenich H., Boeing H., Wahrendorf J.; Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. Am J Epidemiol 138/4: S. 217-24; 1993

Micheli A., Coeberg J.W., Mugno E., Massimiliani E., Sant M., Oberaigner W, et al.; European health systems and cancer care. Ann Oncol 14 (suppl 5); S.: 41-60; 2003

Michels K.B.; The contribution of the environment (especially diet) to breast cancer risk. Breast Cancer Res 4: S. 58-6; 2002

Morris C.R., Wright W.E., Schlag R.D.; The risk of the developing breast cancer within the next 5, 10 or 20 years of a woman's life Am J Prev Med; 20 (3): S. 214-8; 2001

Mouritsen A., Aksglaede L., Sørensen K., Mogensen S.S., Leffers H., Main K.M., Frederiksen H., Andersson A.M., Skakkebaek N.E., Juul A.; Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. Int J Androl. 2010 Apr; 33(2): S. 346-59. Review, 2010

Mühlhauser I. Höldke B.: Mammografie Screening – Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz-Grundlage zur Kommunikation mit der Frau http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/mammographiescreening/muehlhauser_at10-99.htm, 2004

Müller V., Jänicke F.; Prognostische und prädiktive Faktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom. In: Management des Mammakarzinoms. R Kreienberg, W Jonat, T Volm, V Möbus, D Alt (Hrsg) Springer, Heidelberg, 2006

National Cancer Institut. Joinpoint regression program, version 3.4.2. www.srab.cancer.gov/joinpoint/. 2009

Nectoux J., Parker D.M.; Epidemiology of breast cancer in men. Bull Cancer 79: S. 991; 1992

Nicoletto M.O., Donach M., De Nicolo A., Atrioli G., Banna G., Monfardini S.; BRCA-1 and BRCA-2 mutations as prognostic factors in clinical practice and genetic counselling. Cancer Treatment Reviews Volume 27, Issue 5, S. 295-304, October 2001

[No authors listed]; Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalyses of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer; Lancet; 347 (9017): S. 1713-27; 1996 Jun 22

Nyström L., Larson L.G., Wall S., Rutqvist L.E., Anderson I., Bjurstam N., Fagerberg G., Frisell J., Tahár L.; An overview of the Swedish randomized mammography trials: Total mortality pattern and the representivity of the study cohorts J Med Screen 3, S. 85-87; 1996

O'Mahony M.: Woman`s lived experience of breast biopsy: a phenomenological study. In: Journal of clinical nursing, 10; S. 512-20; 2001

Otten J.D.M., Broeders M.J.M., Fracheboud J., Otto S.J., de Koning H.J., Verbeek A.L.M.; Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006; Int. J. Cancer; Volume 123, S.: 1929-34; 2008

Palmer J.R., Hatch E.E., Rosenberg C.L., Hartge P., Kaufmann R.H.; Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States); *Cancer Causes Control* 13/8: S.753-8; 2002

Parkin D.M.;The global burden of cancer. *Semin Cancer Biol.* 8; S.: 219-35; 1998

Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.; Estimating the world cancer burden: Globocan 2000; *International Journal of Cancer*; Volume 94, Issue 2: S. 153-156; 15 October 2001

Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Storm H.; *Cancer Incidence in Five Continents. Vol 1-8, Lyon France: IARC; 2005*

Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.; Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *European Journal of Cancer* 45 1649-1653, 2009. *Global Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin*; 55: S. 74-108; 2005

Patey D.H., Dyson W.H.; The prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed. *Brit J Cancer*, 2: S. 7-13; 1948

Patey D.H.; A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated upon between 1930-1943. *Br J cancer* 21: S. 260; 1967

Paul C., Skegg D.C., Spears G.F.; Oral contraceptives and risk of breast cancer, *Int J Cancer* 46: S. 366; 1990

Perry N., Broeders M., de Wolf C.; *European Guidelines für Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Chapter 6a and 6b. Fourth Edition, 2006*

Perry N., Broeders M., de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L.; „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ Fourth Edition–Summary London Breast Screening Programme, Quality Assurance Reference Center, St. Bartolomew`s Hospital, London, UK, 2008

Peto R., Boreham J., Clarke M., Davies C., Beral V.; UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years; Lancet; 355: S. 1822; 2000

Pollán M., Pastor-Barriuso R., Ardanaz E., Argüelles M., Martos C., Calcerán J., Sánchez-Pérez M.-J., Chirlaque M.-D., Larrañaga N., Martínez-Cobo R., Tobalina M.-C., Vidal E., Marcos-Gragera R., Mateos A., Garau I., Rojas-Martín M.-D., Jiménez R., Torrella-Ramos A., Perucha J., Pèrez-de-Rada M.-E., González S., Rabanaque M.-J., Borràs J., Navarro C. Hernández E., Izquierdo Á., López-Abente G., Martínez C.; Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980-2004; INCI J Natl Cancer Inst, Volume 101, Issue 22; S.: 1584-91; 18. November 2009

Ponhold L., Helbich T.; Österreichische Gesellschaft für chirurgische Onkologie (ACO), Mammakarzinom: Mammographiescreening: eine Übersicht; S. 3.3; Februar 2010

Possinger K., Große Y.; Mammakarzinom. In: Wilmanns W. Internistische Onkologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage 2000, S. 452 - 478

Radina M., Armer J.; Post-Breast Cancer Lymphedema and the Family: A Qualitative Investigation of Families Coping with Chronic illness. In: Journal of Family Nursing; 7, S. 281-299; 2001

Rieber A., Brambs H.J., Gabelmann A., Heilmann V., Kreienberg R., Kuhn T.; Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neoadjuvant chemotherapy . Eur Radiol 12(7): S. 1711-9 2002

Ries L. A., Eisner M.P., Kosary C.L., Hanke B.F., Miller B.A., Clegg L., Edwards B.K.; Seer cancer statistics review 1973-1997. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2000

Robbins P., Pinder S., de Klerk N., Dawkins H., Harvey J., Sterrett G., Ellis I., Elston C.; Histological grading of breast carcinomas: A study of interobserver agreement; Hum Pathol 26: S. 873-879; 1995

Robert Koch-Institut (Hrsg.); Krebs in Deutschland 2003-2004 / Häufigkeiten und Trends; Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Robert Koch-Institut, Berlin; 6. überarbeitete Auflage, 2008

Roberts J.M., Cooper D.W.; Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia; Lancet 357; S.: 53-6; 2001

Roth-Ganter G., Fischer U.; Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis / Ein Technik-, Einstellungs- und Qualitätsleitfaden für Radiologen, Gynäkologen und MTRA; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002

Roth H.J., Müller C.E., Folkers G.; Stereochemie und Arzneistoffe / Grundlagen – Betrachtungen – Auswirkungen; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1998; S. 251-274

Rotter J.; Zur Topographie des Mammakarzinoms, Band 58. Archiv für klinische Chirurgie, 1899

Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU): Sondergutachten Umwelt und Gesundheit- Risiken richtig einschätzen. Bundestagsdrucksache 14/2300: S. 1-90; 1999

Sauer R.; Strahlentherapie und Onkologie; Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH; München; 5. Auflage, 2010

Schaller G., Untch M.; Humanisierte Antikörper in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, 190-194 In: State of the Art Meeting Gravenbruch: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome Zuckschwerdt, München, 2002

Schäfer W.R., Zahradnik H.P., Frijus-Plessen N., Schneider K.; Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. Auswahl von expositionsrelevanten Xenoöstrogenen, Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung, Forschungsbericht 1995

Schechter A.L., Stern D.F., Vaidyanathan., Decker S.J., Drebin J.A., Greene M.I., Weinberg R.A.; The new onkogen: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumor antigen. Nature 312: S. 513; 1984

Schiff R., MassarwehS., Shou J., Osborne C.K.; Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signaling and estrogen rezeptor coregulators modulate response. Clin Cancer Res 9 (1Pt 2): S. 447-54; 2003

Schüz J.; Fortschritte bei der Epidemiologie: Dt. Ärzteblatt 94/38: Krebsregistrierung C-1794; 1997

Schopper D., de Wolf C.; "How effective are breast cancer screening programmes by mammography. Review of the current evidence" Eur J Cancer; 45(11): S. 1916-23; Jul 2009

Science & Medicine : Volume 1 Number, © 2002-2011, Science & Medicine, Inc. S.: 88; April 1994

SEER (Surveillance, Epidemiology and Results) Program: "www.seer.cancer.gov"; National Cancer Institut; Cancer Statistics Branch, released April 2003, based on the November 2002 submission; Besucht am: 16.03. 2011

Sedivy R., Prof. Dr. med.; persönliche Mitschrift von Ingrid Jelinek, Vorlesung "Tumorpathologie", Medizinische Universität Wien; WS 2010

Seow A., Duffy S.W., McGee M.A., Lee H.P.; Breast cancer in Singapore: trends in incidence 1968-1992; Int J Epidemiol; 25: S. 40-45; 1996

Shapiro S., Coleman E.A., Broeders M; Breast cancer screening programs in 22 countries: current policies, administration and guideline. Int J Epidemiol 27; S.: 735-742; 1998

Silbernagel S., Despopoulos A.; Taschenatlas Physiologie, 7. Auflage, © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, S. 94, 274 2007

Silva. O.E., Zurrida S. (Hrsg.); Brustkrebs / Diagnostik und Therapie; herausgegeben von Ortman O. u. Görse R., mit einem Geleitwort von Veronesi U.; © Elsevier GmbH, München, Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH; 1. Auflage 2007

Slamon D.J., Pegram M.; Rationale for trastuzumab (Herceptin®) in adjuvant breast cancer trials Semin Oncol 28 (Suppl 3), S. 13-19; 2001

Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L.; Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic

breast cancer that overexpresses HER2; Journal of Medicine; Volume 344, Number 11; March 12, 2001

Snedeker S.M., Diaugustine R.P.; Hormonal and environmental factors affecting cell proliferation and neoplasia in the mammary gland. Prog Clin Biol Res 394: S. 211-53; 1996

Söling U., Boehmke M., Dickerson S.: The diagnosis of breast cancer: transition from health to illness. In: Oncology Nursing Forum 33(6); S. 1121-27, 2006; **Kunkel E., Chen E., Okunlola T.:** Psychosozial concerns of women with breast cancer. In: Primary Care Update for Ob/Gyns 9(4); S. 129-34 2002;

Söling U.; Adjuvanter und palliativer Einsatz von Chemo-, endokriner und Antikörpertherapie, aktuelle Therapieempfehlungen. In: Ditz, S., Diegelmann C., Isermann, M.(Hrsg.): Psychonkologie - Schwerpunkt Brustkrebs. Ein Handbuch für ärztliche und psychotherapeutische Praxis. 1. Aufl. Kohlhammer: Stuttgart; S. 48 -52; 2006

Spratt J.S., Donegan W., Siderstad C.; Epidemiology and Etiology. In: Donegan W, Spratt JS (Hrsg.): Cancer of Breast. Saunders Company, Philadelphia USA: S. 116-45; 1995

Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A.U., Singletary S.E., Hortobagyi G.N., Puztai L.; Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 1;25(28): S. 4414-22; 2007

Thieme Chemistry (Hrsg.); RÖMPP Online – Version 3.2; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2008

Thomas D.B., Gao D.L., Self S.G., Allison C.J., Tao Y., Mahloch J., Ray R., Quin Q., Presley R., Porter P.; Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89:355 1997

Thomas H.V., Key T.J., Allen D.S., Moore J.W., Dowsett M., Fentiman I.S., Wang D.Y.; A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in postmenopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer* 76: S. 401-5; 1997

Thomas-MacLean R.; beyond dichotomies of health and illness: life after breast cancer. In: *Nursing inquiry*, 12(3), S. 200-09, 2005

Thomasius R.; Drogenkonsum und Abhängigkeit bei Kindern und Jugendlichen: Ein Überblick zum Forschungsstand. *Sucht* 1; S.: 4-19; 1991

Toft D., Gorski J.; A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proceedings of National Academie of Sciences of the United States of America* 55: S. 1574-81; 1966

Toniolo P., Levitz M., Zeleniuch-Jacquotte A., Benerjee S. Koenig K.L., Shore R.E., Pasternack B.S.; A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women; *J Natl Cancer Inst.* 87: 190-197; 1995

Tovey S.M., Dunne B., Witton C.J., Cooke T.G., Bartlett J.M.S.; Research article: HER4 in breast cancer: comparison of antibodies against intra- and extra-cellular domains of HER4; *Breast Cancer Research* 2006; (.R19 (doi:10.1186/bcr1394); "<http://breast-cancer-research.com/content/8/2/R19>"; © 2006 Tovey et al.; licensee BioMedCentral Ltd.

Tyczynski J. E., Iplesko I., Aareleid T., Primic-Zakelj M., Dalmas M., Kurtinaitis J., Stengrevics A., Parkin D. M.; Breast cancer mortality patterns and time trends in 10 new EU member states: Mortality declining in young

women, but still increasing in the elderly, International Journal of Cancer, Volume 112, Issue 6, S. 1056–1064, 20 December 2004

Tzahar E., Watermann H., Chen X., Levkowitz G., Krarunagaran D., Lavi S., Ratzkin B.J., Yarden Y.; A hierarchical network of interrezeptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. Mol Cell Biol 16: S. 5276

Umweltbundesamt – Perspektiven für Umwelt und Gesellschaft; Fact Sheets zu Schadstoffen / Phthalate; www.umweltbundesamt.at; F:\MK Unterlagen\Umweltbundesamt Fact Sheets zu Schadstoffen.mht; © Umweltbundesamt GmbH; 2011
Besucht am: 10.04.2011

Van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S., Legrand C., Sylvester R.J., Tong D., van der Schueren E., Helle P.A., vanZijl K., Bartelink H.; Long-term results of a randomised trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 92, S. 1143-1150; 2000

Verkooijen H.M., Bouchardy C., Vinh-Hung V. Rapiti E. Hartman M.; The incidence of breast cancer in the use of hormone replacment therapy: A review of the evidence. Maturitas 64, S. 80-85; 2009

Veronesi U., Banfi A., DeVecchio M., Saccozi R., Clemente C., Greco M., Luini A., Marubini E., Muscolino G., Rilke F.; Comparision of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long term results. Europ J Cancer 22, S. 1085-1089; 1986

Verrvoort M.M., Draisma G., Fracheboud J., van de Poll-Franse L.V., de Koning H.J.; Trends in the usage od adjuvant systemic therapy for breast

cancer since 1970 in south-eastern Netherlands. Br J Cancer 91; S.: 242-7; 2004

Vlahou A., Laronga C., Wilson L., Gregory B., Founiuer K., Mc Gaughey D., Perry R.R., Wright G.L.J.R., Semmes O.J.; A novel approach toward development of a rapid blood test for breast cancer Clin Breast Cancer; 4: S. 203-9; Aug 2003

Vogelstein B., Kinzler K.W.; Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 10, S. 789-99; 2004

Vollmer G., Franz M.; Chemie in Küche und Bad: Körperpflege Kosmetika, Arzneimittel, Getränke, Nahrungsmittel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1991

Wacker J., Bastert G., Sillem M., Beckmann M.W.; Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe; © Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007

Waldeyer A. (Begr.), Fanghänel J. (Hrsg.); Waldeyer – Anatomie des Menschen; Verlag de Gruyter, Berlin; 17., völlig überarb. Auflage, 2003

Wanebo C.K., Johnson K.G., Sato K., Thorslund T.W.; Breast cancer after exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. N Engl J Med 279; S.: 667-71, 1986

Wangensteen O.H.; Super-radical operations for breast cancer in the patient with lymph node involvement. Proc. nat. Cancer conf. 2: S. 495-497; 1952

Ward E., Jemal A., Cokkinides V., MSPH, Singh G.K., MS, Cardinez C., Ghafoor C., MPH, Thun M.; Cancer disparities by race /ethnicity and socioeconomic status. CA Cancer Clin 54(2): S. 78-93 © American Cancer Society 2004

- Wassermann M., Nogueira D.P., Tomatis L., Mirra A., Shibata H., Arie G., Cucos S., Wassermann D.;** Organochlorine Copounds in Neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull Env Contam Toxicol* 15: S. 478-84; 1976
- Waterhouse J., Muir C., Shansugaratnam K., Powell J. (Hrsg.);** Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ* 4: S. 46; 1982
- Weatherall P.T., Evans G.F., Metzger G. J., Saborrian M.H., Leitch A. M.;** MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging* 13(6): S. 868-75 2001
- Weinberg;** *The Biology of Cancer*, Garland, 9. Krebs, Onkogene, Tumorsuppressorgene; 2007
- Wilmanns J.C.,** Surgical treatment of breast carcinoma since Hippocrates of Cos. *Gynakol Geburtshilfliche Rundschau*, 35(2): S. 103-11; 1995
- Witcombe J.B.;** A license for breast cancer screening? *Brit Med J* 296, S. 909 – 911; 1988
- Wittasek M., Wiemüller A.G., Koch H.M., Eckard R., Dobler L., Müller J., Angerer J., Schlüter C.;** Internal phthalate exposure over the last decades-A retrospective human biomonitoring study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*; Volume 210; S.: 319-33; 2007
- Wolf C., Artmann A., de Waal J.C., Paepke S.;** Mammakarzinom-Prävention. In: *Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Mammakarzinome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* 11. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München, 2007

Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N., Hagerty K.L., Allred D.C., Cote R.J., Dowsett M., Fitzgibbons P.L. Hanna W.M., Langer A., McShane L.M., Paik S., Pegram M.D., Perez E.A., Press M.F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S.E., Tubbs R., Vance G.H., van de Vijver M., Wheeler T.M., Hayer D.F.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med 131: S. 18 – 43; 2007

World Health Organization; WHO/IARC monographs programme finds combined estrogen-progestogen contraceptives and menopausal therapy are carcinogenic to humans. Press Release Nr.167; 29.July 2005

World Health Organization; WHO/IARC Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs; Edited by Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee; IARC Press 2003

Wu A.H., Wan P., Hankin J., Tseng C.C., Yu M.C., Pike M.C.; Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian- Amerikaners. Carcinogenesis 23/9: 1491/6; 2002

Zeimet A., Frank A., Wiesbauer P., Schwarzl S.; Systemische Malignomtherapie in der gynäkologischen Onkologie: Ein Leitfaden für Ärzte und Pflegepersonal; Verlag Springer, Wien, New York; 1. Auflage 2007

Zielonke N.; Krebsinzidenz und Krebsmortalität, Österreichisches Krebsregister;
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html; (Stand 08.09.2010), erstellt am: 18.10.2010 (Hrsg.) Statistik Austria

Zugmaier G., Knabbe C., Aigner A.; Das Mammakarzinom – Risikofaktoren, Prognose und medikamentöse Therapie Med Welt 54: S. 96-101; 2003

6.2 Verzeichnisse

6.2.1 Tabellen

Tabelle 1: Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität weltweit	35
Tabelle 2: Histologische Begutachtung oder B-Klassifikation	50

6.2.2 Abbildungen

Abbildung 1: Altersbezogene Statistik der Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1980-2006, ICD-10 C50; Fälle pro 100.000 (Europastandard).	9
Abbildung 2: Längsschnitt der Brustdrüse; Copyright © 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee.....	13
Abbildung 3: Karzinome der Brustdrüse; Copyright © 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee.....	14
Abbildung 4: Fibroadenom (Knoten); Copyright © 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee.....	19
Abbildung 5: Zysten; Copyright © 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee	20
Abbildung 6: Altersspezifische Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland; entnommen aus Engel et al. 2007, S. 4, Abb.1.....	31
Abbildung 7: Brustkrebsneuerkrankungen seit 1983 in Österreich, http://www.statistik.at	32
Abbildung 8: Entwicklung der Erkrankungsraten und Sterbefällen von Brustkrebs in Österreich	33
Abbildung 9: Weltweite Inzidenz und Mortalität pro 100.000 Einwohner;.....	34
Abbildung 10: Internationaler Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität in Deutschland 2006 (entnommen aus: Husmann 2010, S. 59, Abb. 3.10.4)	36
Abbildung 11: Europäische Screeningsituation 2007, Source: European Commission (DG SANCO, 2007); IARC (ECN and EUNICE projects, 2007, Screening Programms based on Mammography in the EU 2007.....	43

6.3 Nachweise

6.3.1 Tabellen

Tabelle 1: Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.; Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008; International Journal of Cancer; 127, S. 2893-2917; © UICC 2010

Tabelle 2: ACO – ASSO, Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie, Austrian Society of Surgical Oncology; www.aco-asso.at/manual/aktuell/mammaneu/index.html; Mammakarzinom; 4. Pathologie; Ansprechpartner: Fr. Mag. Claudia Gruber; Februar 2010;

6.3.2 Abbildungen

Abbildung 1: Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, 7. Ausgabe Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin 2010

Abbildung 2-5: Ausschnitte aus „Anatomischen Lehrtafel – Die weibliche Brust“; © 2006 by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH, 14612 Falkensee

Abbildung 6: Epidemiologie. Manual Mammakarzinome, Hrsg. Tumorzentrum München. W. Zuckerschwerdt Verlag München, Wien, New York; 11. überarbeitete Auflage 2007; S.: 4.

Abbildung 7: Brust (50)-Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 Statistik Austria, Bundesanstalt Statistik Österreich; info@statistik.gv.at

Abbildung 8: Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich 2010, Hrsg. Statistik Austria, Autorin:Dipl.-Demogr. Nadine Zielonke; S.: 57, 2010

Abbildung 9: Breast Cancer Incidenz and Mortality Worldwide in 2008, Summary 2011; Globocan 2008 (IARC) Cancer Fact sheet, Section on Cancer information (8/4)

Abbildung 10: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterbedaten im internationalen Vergleich 2006: Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; Robert Koch-Institut, Berlin; 7. Ausgabe, 2010 Abb. 3.10.4; S.: 59

Abbildung 11: Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening, first report 2007. International Agency of Research on Cancer 2007

Abkürzungsverzeichnis

ACO	Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
ATSDR	Agency for toxic substances and disease registry
BBA	Bundesanstalt Deutschland
BET	Brusterhaltende Therapie
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
BPA	Bisphenol A
CA	Cancer Antigen
CAD	Computerunterstützte Detektion
CEA	Carcinoembryonal Antigen
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CNB	Core Needle Biopsy
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DEHP	Diethylhexylphtalat
DES	Diethylstilbestrol
d.h.	dass heißt
DNA bzw. DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
EPIC	European Prospectiv Investigation into Cancer and Nutrition Study
ER	Estrogenrezeptor
ERE	Estrogene Response Element
et al.	et alii, et aliae

EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HCH	Hexachlorcyclohexan
IARC	International Agency for Research on Cancer
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MRT	Magnetresonanztomographie
n. Chr.	nach Christus
NTP	National Toxicology Prorammm
PBP	Phenylbezophenon
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PCP	Phenylcyclohexylpiperil
PET	Brusterhaltende Therapie
PgR	Progesteronrezeptor
PVC	Polyvinylchlorid
RKI	Robert Koch Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology and Results
SHBG	Sex-Hormon-Binding-Globuline
SRU	Sachverständigenrat für Umweltfragen
TNM	Tumor/Nodes/Metastasen
TPA	Tissue Polipeptide Antigen
TPS	Tissue Polipeptide Specific Antigen
UBA	Umweltbundesamt
UICC	Union internationale contre le cancer
UK	United Kingdom
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
VANB	Vakuumassistierte Biopsie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

z.B.
ZEA

zum Beispiel
Zearalenon

Curriculum vitae

Name: Ingrid Jelinek
Geburtsort: Wien
Schulbildung: Matura am BRG 1080 Wien
Abiturientenkurs an der HAK 1010 Wien
Berufstätigkeit: Verwaltungsangestellte
Studium: Biologie (Zweig Anthropologie) an der Uni Wien