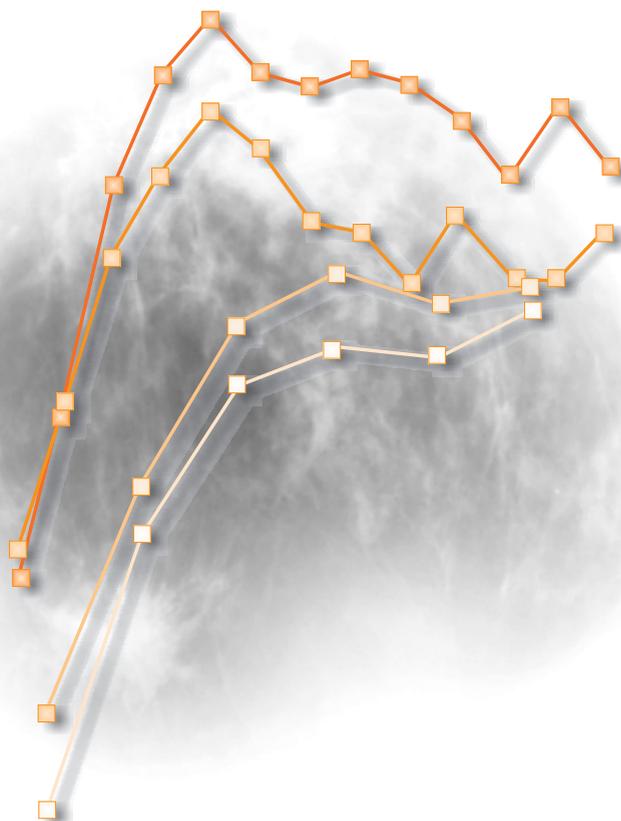


Mammakarzinom - Diagnostik und Therapie

4. Auflage

Prof. Dr. Walter Jonat
Prof. Dr. Alexander Strauss
Prof. Dr. Nicolai Maass
Prof. Dr. Christoph Mundhenke

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Norbert Arnold, Dr. Dirk Bauerschlag,
Dr. Corinna Crohns, Dr. Norbert Czech,
Dr. Holger Eidtmann, Prof. Dr. Bernd Gerber,
Priv.-Doz. Dr. Felix Hilpert, Prof. Dr. Willm Uwe Kampen,
Prof. Dr. Marion Kiechle, Prof. Dr. Heinrich Maass,
Priv.-Doz. Dr. Ivo Meinholdt, Prof. Dr. Peter Niehoff,
Dr. Bernd Order, Prof. Dr. Christoph Röcken,
Priv.-Doz. Dr. Fritz Schäfer, Priv.-Doz. Dr. Christian Schem,
Dr. Thoralf Schollmeyer



Mammakarzinom – Diagnostik und Therapie



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Jonat, Walter/Strauss, Alexander/Maass, Nicolai/Mundhenke, Christoph:

Mammakarzinom - Diagnostik und Therapie/Walter Jonat, Alexander Strauss, Nicolai Maass und Christoph Mundhenke.-

4. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2011, ISBN 978-3-8374-6200-5

© 2001, 2011 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die Diagnostik und Behandlung des Mammakarzinoms ist in ständiger Bewegung: Neben Fortschritten im operativen Vorgehen, insbesondere die zunehmende Zurückdrängung der operativen Radikalität (als bestes Beispiel das Sentinel-Lymphknoten-Konzept), sowie der Strahlentherapie werden laufend neue chemotherapeutische, hormonelle und zielgerichtete Substanzen entwickelt. Das vorliegende Buch hat sich dem Anspruch der ständigen Aktualisierung gestellt und soll dem onkologisch Verantwortlichen helfen, sich in den verschiedenen Wissensbereichen leichter zu orientieren. Neben der Überarbeitung sämtlicher Kapitel finden insbesondere die aktuellen Empfehlungen der AGO zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms Berücksichtigung. Außerdem wurden Kapitel zum Mammakarzinom in der Schwangerschaft, des Mannes sowie zu neuen prädiktiven Markern ergänzt.

Unser Dank gilt dem Emeritus der Hamburger Universitätsfrauenklinik Eppendorf Prof. Dr. H. Maass sowie allen Mitautoren, deren onkologisches Engagement sich in den jeweiligen Kapiteln widerspiegelt.

Kiel, im Juli 2011

*Walter Jonat
Alexander Strauss
Nicolai Maass
Christoph Mundhenke*

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Norbert Arnold
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Kap. 13., 14.

Dr. med. Dirk Bauerschlag
Frauenklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
Kap. 10., 13.

Dr. med. Corinna Crohns
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Kap. 3., 15.

Dr. med. Norbert Czech
Zentrum für Nuklearmedizin und PET/CT
Schwachhauser Heerstraße 54
28211 Bremen
Kap. 16.

Dr. med. Holger Eidtmann
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Kap. 12.

Prof. Dr. med. Bernd Gerber
Universitäts-Frauenklinik Rostock
Südring 81
18059 Rostock
Kap. 2., 18.

Priv.-Doz. Dr. med. Felix Hilpert
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Kap. 8.

Prof. Dr. med. Dr. hc. Walter Jonat FRCOG
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Kap. 1., 17.

Prof. Dr. med. Dipl.-Biol. Willm Uwe Kampen
Nuklearmedizin Spitalerhof
Spitaler Str. 8
20095 Hamburg

Kap. 16.

Prof. Dr. med. Marion Kiechle
Frauenklinik
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München

Kap. 3.

Prof. Dr. med. em. Heinrich Maass
Heilwigstraße 50
20249 Hamburg
Kap. 2.

Prof. Dr. med. Nicolai Maass
Frauenklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Kap. 10., 13.

Priv.-Doz. Dr. med. Ivo Meinholdt
Frauenklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Kap. 13.

Prof. Dr. med. Christoph Mundhenke, M.A.
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Kap. 7., 11., 17.

Prof. Dr. Peter Niehoff, MaHM
Klinik für Strahlentherapie
Kliniken der Stadt Köln
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln

Kap. 9.

Dr. med. Bernd Order
Bereich Mammadiagnostik und Intervention
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Kap. 4., 5.

Prof. Dr. med. Christoph Röcken
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Kap. 6.

Priv.-Doz. Dr. med. Fritz Schäfer
Bereich Mammadiagnostik und Intervention
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Kap. 4., 5.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Schem
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Kap. 8., 12., 13., 14.

Dr. med. Thoralf Schollmeyer
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Kap. 8.

Prof. Dr. med. Alexander Strauss
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Michaelis Hebammenschule
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel
Kap. 10., 17.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Einleitung | 16 |
| 2. | Mammakarzinom und Umwelt | 17 |
| 2.1. | Epidemiologie | 18 |
| 2.2. | Migrantenstudien | 20 |
| 2.3. | Ernährungsfaktoren | 20 |
| 2.3.1. | Übergewicht/Body Mass Index (BMI) | 20 |
| 2.3.2. | Kalorien- und fettreiche Ernährung | 21 |
| 2.3.3. | Phytoöstrogene | 21 |
| 2.3.4. | Nahrungszubereitung | 22 |
| 2.3.5. | Vitamine und Spurenelemente | 22 |
| 2.3.6. | Sonstige Nahrungsbestandteile | 23 |
| 2.4. | Lifestylefaktoren | 23 |
| 2.4.1. | Alkohol und Tabak | 23 |
| 2.4.2. | Hormontherapie | 24 |
| 2.4.3. | Reproduktion | 25 |
| 2.4.4. | Körperliche Aktivität | 26 |
| 2.4.5. | Stress | 26 |
| 2.4.6. | Nachtschichtarbeit | 26 |
| 2.4.7. | Umwelt | 26 |
| 2.4.8. | Pestizide | 26 |
| 2.4.9. | Radioaktive Strahlung | 27 |
| 2.4.10. | Elektromagnetische Felder | 28 |
| 2.4.11. | Professionelle Faktoren | 28 |
| 2.5. | Schlussfolgerungen | 28 |
| 3. | Hereditäres Mammakarzinom | 32 |
| 3.1. | Epidemiologie und genetische Grundlagen | 32 |
| 3.2. | Gentest | 33 |
| 3.3. | Risikoeinschätzung, genetische Beratung und Indikationen für einen Gentest | 34 |
| 3.4. | Klinische Beratung und Möglichkeiten der Prävention | 36 |
| 3.5. | Therapie des Mammakarzinoms bei Mutationsträgerinnen | 37 |
| 3.6. | Psychologische Betreuung | 38 |
| 3.7. | Zusammenfassung und Zukunftsperspektiven | 39 |
| 4. | Bildgebung beim Mammakarzinom | 41 |
| 4.1. | Methoden | 41 |
| 4.1.1. | Mammographie | 41 |
| 4.1.2. | Sonographie | 41 |
| 4.1.3. | Perkutane Biopsiemethoden | 42 |
| 4.1.4. | Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie (KM-MRT) | 42 |
| 4.1.5. | Doppler-/Powerdoppler-Sonographie | 43 |
| 4.1.6. | Elastographie | 43 |
| 4.1.7. | Nuklearmedizinische Techniken | 44 |
| 4.2. | Indikationen zur Bildgebung | 45 |
| 4.2.1. | Die symptomatische Patientin | 45 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.2.2. | Die asymptomatische Patientin | 48 |
| 4.2.3. | Die Hochrisikopatientin | 53 |
| 5. | Diagnostik abklärungsbedürftiger Mammabefunde | 55 |
| 5.1. | Einleitung | 55 |
| 5.2. | Perkutane Biopsiemethoden | 55 |
| 5.2.1. | Die Stanzbiopsie | 55 |
| 5.2.2. | Die Feinnadelpunktion | 57 |
| 5.2.3. | Die Vakuumbiopsie..... | 59 |
| 5.3. | Diskussion | 61 |
| 5.4. | Zusammenfassung..... | 64 |
| 6. | Pathologische Anatomie des Mammakarzinoms | 65 |
| 7. | Die <i>In-situ</i>-Karzinome der Mamma | 72 |
| 7.1. | Ductales Carcinoma <i>in situ</i> | 72 |
| 7.1.1. | Definition – Epidemiologie – Diagnostik | 72 |
| 7.1.2. | Therapie | 73 |
| 7.2. | Lobuläres Carcinoma <i>in situ</i> | 76 |
| 8. | Operative Therapie und rekonstruktive Verfahren | 78 |
| 8.1. | Präoperative Diagnostik..... | 78 |
| 8.1.1. | Tastuntersuchung..... | 78 |
| 8.1.2. | Mammographie..... | 78 |
| 8.1.3. | Ultraschalldiagnostik | 78 |
| 8.1.4. | Magnetresonanztomografie (MRT)..... | 78 |
| 8.1.5. | Präoperative histologische Sicherung | 79 |
| 8.2. | Chirurgische Behandlung des Mammakarzinoms | 79 |
| 8.2.1. | Brusterhaltende Therapie..... | 79 |
| 8.2.2. | Mastektomie | 81 |
| 8.2.3. | Operation der Axilla | 82 |
| 8.2.3.1. | Sentinel-Lymphonodektomie..... | 82 |
| 8.2.4. | Plastisch rekonstruktive Eingriffe..... | 84 |
| 8.2.5. | Komplikationen der Brustchirurgie..... | 85 |
| 9. | Strahlentherapie des Mammakarzinoms | 88 |
| 9.1. | Grundlagen der Strahlentherapie..... | 88 |
| 9.1.1. | Einfluss der Strahlentherapie auf die lokale Kontrollrate | 88 |
| 9.1.2. | Einfluss der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben und die Fernmetastasierung..... | 88 |
| 9.2. | Kombination von Strahlentherapie und systemischer Therapie | 89 |
| 9.3. | Konzepte | 90 |
| 9.3.1. | Strahlentherapie (RT) und brusterhaltende Therapie (BET) | 90 |
| 9.3.1.1. | Allgemeine Grundsätze..... | 90 |
| 9.3.1.2. | Strahlentherapie bei nicht-invasivem Mammakarzinom | 90 |
| 9.3.1.3. | Strahlentherapeutische Techniken nach brusterhaltender Operation..... | 91 |
| 9.3.2. | Strahlentherapie nach Mastektomie | 91 |
| 9.3.3. | Strahlentherapie der Lymphabflüsse | 92 |
| 9.3.4. | Strahlentherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie..... | 92 |
| 9.3.5. | Strahlentherapie bei lokoregionärem Rezidiv | 92 |
| 9.3.6. | Akzelerierte Teilbrustbestrahlung | 93 |

| | | |
|--------|---|----|
| 9.3.7. | Intraoperative Strahlentherapie..... | 94 |
| 9.3.8. | Strahlentherapie von Metastasen | 94 |
| 9.4. | Akut- und Spätreaktionen der Strahlenbehandlung | 95 |
| 9.5. | Ausblick in die Zukunft..... | 95 |

10. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms 100

| | | |
|-------|---|-----|
| 10.1. | Grundlagen der adjuvanten Hormon- und Chemotherapie des Mammakarzinoms..... | 100 |
| 10.2. | Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms..... | 101 |
| 10.3. | Primäre Chemotherapie ("neoadjuvant") des Mammakarzinoms | 104 |
| 10.4. | Zielgerichtete "targeted" Therapie | 105 |

11. Rezidiv und Metastasierung 109

| | | |
|---------|--|-----|
| 11.1. | Das Lokalrezidiv | 109 |
| 11.1.1. | Das Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie..... | 110 |
| 11.1.2. | Das Lokalrezidiv nach Mastektomie..... | 110 |
| 11.2. | Das regionäre Lymphknotenrezidiv | 111 |
| 11.3. | Die distante Metastasierung | 112 |

12. Chemotherapie 115

| | | |
|-------|---|-----|
| 12.1. | Einleitung und Definition | 115 |
| 12.2. | Stellung der Chemotherapie im Gesamtkonzept der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms..... | 115 |
| 12.3. | Chemotherapeutika | 116 |
| 12.4. | Metaanalysen | 119 |
| 12.5. | Therapiesequenz | 120 |

13. Neue molekulare Ansätze in Therapie und Diagnostik 123

| | | |
|---------|--|-----|
| 13.1. | Einleitung | 123 |
| 13.2. | Apoptose | 123 |
| 13.2.1. | Der Todesrezeptorsignalweg | 124 |
| 13.2.2. | Der mitochondriale Signalweg | 125 |
| 13.2.3. | Inhibitors of Apoptosis Proteins | 125 |
| 13.3. | Angiogenese | 126 |
| 13.3.1. | VEGF-Rezeptor-Signalweg..... | 127 |
| 13.3.2. | Die Extrazellulärmatrix | 128 |
| 13.4. | Zellzyklus..... | 128 |
| 13.4.1. | CDK-Inhibitoren..... | 128 |
| 13.4.2. | p53-Gentherapie..... | 129 |
| 13.5. | Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren - <i>Epidermal Growth Factor (EGF) Receptor Family</i> 129 | |
| 13.5.1. | HER2/neu..... | 129 |
| 13.5.2. | Reine EGFR-Inhibitoren..... | 130 |
| 13.6. | Farnesyltransferasehemmer..... | 130 |
| 13.7. | DNA-Reparatur | 130 |
| 13.8. | PI3/AKT/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Signalweg..... | 130 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 14. | Neue prädiktive Marker, Genomics, Proteomics, Sentinellbiopsie und Molecular Imaging | 133 |
| 14.1. | Genomweite Sequenzierung | 133 |
| 14.2. | Proteomics | 134 |
| 14.3. | Neue Prädiktive Marker | 135 |
| 14.4. | One Step nucleic Acid Amplification (OSNA) zur intraoperativen Diagnostik des Sentinellymphknotens. | 137 |
| 14.5. | Freihand-SPECT zur intraoperativen 3-D-Bildgebung und Navigation bei der axillären Sentinelbiopsie | 138 |
| 14.6. | Molekulares Imaging | 139 |
| 14.7. | Zusammenfassung | 139 |
| 15. | Mammakarzinom des Mannes | 142 |
| 15.1. | Risikofaktoren | 142 |
| 15.2. | Symptome | 142 |
| 15.3. | Diagnostik..... | 142 |
| 15.4. | Prognose..... | 143 |
| 15.5. | Therapie | 143 |
| 15.6. | Palliative Therapie | 143 |
| 15.7. | Nachsorge..... | 144 |
| 16. | Palliative Schmerztherapie mit offenen Radionukliden bei multilokulärer Skelettmetastasierung | 145 |
| 16.1. | Symptomatik und Therapie ossärer Metastasen..... | 145 |
| 16.1.1. | Radionuklidtherapie | 146 |
| 16.1.1.1. | Indikation, Kontraindikationen und Durchführung | 147 |
| 16.1.1.2. | Klinische Ergebnisse..... | 149 |
| 16.2. | Ausblick..... | 150 |
| 16.3. | Zusammenfassung | 151 |
| 17. | Mammakarzinom in der Schwangerschaft und Stillzeit | 154 |
| 17.1. | Das Schwangerschafts-assoziierte Mammakarzinom (S-a-M) | 154 |
| 17.1.1. | Diagnostik | 154 |
| 17.1.2. | Therapie | 156 |
| 17.1.3. | Prognose | 157 |
| 17.2. | Systemtherapie während der Schwangerschaft..... | 157 |
| 17.2.1. | Zytostatika..... | 157 |
| 17.2.2. | Endokrine Therapie | 157 |
| 17.2.3. | Biologicals | 158 |
| 17.3. | Die Fertilitätsaussichten junger Frauen nach einer Krebserkrankung/-therapie..... | 158 |
| 17.3.1. | Amenorrhoe | 158 |
| 17.3.2. | Fertilitäterhalt..... | 158 |
| 17.3.3. | Teratogenität | 158 |
| 17.4. | Der Einfluss subsequenter Schwangerschaften auf ein bestehendes Malignom | 159 |
| 17.5. | Besonderheiten von Brustkrebserkrankungen während der Laktationsperiode | 159 |
| 17.5.1. | Diagnostik..... | 159 |
| 17.5.2. | Therapie | 159 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 18. | Nachsorge und Therapiebegleitung | 162 |
| 18.1. | Zeitlicher Ablauf der Nachsorgeuntersuchungen | 162 |
| 18.2. | Detektion von Lokoregionären Rezidiven und Zweitkarzinomen | 162 |
| 18.3. | Detektion von Fernmetastasen | 163 |
| 18.3.1. | Pro intensivierte apparative Nachsorge | 163 |
| 18.3.2. | Kontra intensivierte apparative Nachsorge | 164 |
| 18.4. | Qualitätssicherung | 165 |
| 18.5. | Psychoonkologische Angebote | 165 |
| 18.6. | Beratung zum Lifestyle | 165 |
| 18.6.1. | Übergewicht und Prognose | 165 |
| 18.6.2. | Alkohol | 166 |
| 18.6.3. | Sport und körperliche Aktivität | 166 |
| 18.6.4. | Andere Lifestylefaktoren | 166 |
| 18.7. | Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen der antitumorösen Therapie | 166 |
| 18.7.1. | Lymphödem | 167 |
| 18.7.2. | Osteoporose/muskuloskeletale Beschwerden | 167 |
| 18.7.3. | Kardiotoxizität | 168 |
| 18.7.4. | Klimakterisches Syndrom/Hitzewallungen | 168 |
| 18.7.5. | Therapieinduzierte Zweitmalignome | 169 |
| 18.7.6. | Thromboembolische Ereignisse | 169 |
| 18.7.7. | Fatigue | 169 |
| | Index | 172 |

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Die Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland bei ca. 55.000 Frauen/Jahr. Trotz aller Fortschritte in der Operation, Bestrahlung und Systemtherapie kommt es bei ca. 18-20.000 Fällen später zu einem Rezidiv. Entsprechend hoch ist die Mortalitätsrate, da das metastasierte Mammakarzinom als chronische Erkrankung nur in Einzelfällen heilbar ist.

Mit der flächendeckenden Anwendung der Screeningmammographie ist der Anteil der *in-situ*-Karzinome der Mamma in den letzten Jahren auf über 20 % aller diagnostizierten Brusttumoren gestiegen. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen ist die frühzeitige Diagnostik der Erkrankung von höchster Bedeutung. Die Sonographie spielt hier neben der Mammographie eine zunehmend wichtige Rolle. Aber auch genetische Untersuchungen können beim familiär gehäuften Mammakarzinom helfen, Risikogruppen einzugrenzen. Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms stellen neben der Operation und der Strahlentherapie die dritte Säule der Behandlungsform dar. Daneben stehen neue und derzeit noch diskutierte Therapieverfahren beim metastasierten Mammakarzinom. Alle diese Aspekte der Brustkrebserkrankung der Frau sollen im vorliegenden Buch behandelt werden.

Neben bereits etablierten und in internationalen Studien abgesicherten Behandlungsverfahren, ihren Indikationen und ihren Grenzen, hat sich das vorliegende Buch zur Aufgabe gemacht, Behandlungsstrategien in Grenzfällen sowie neue Entwicklungen in der onkologischen Therapie des Mammakarzinoms darzustellen. Aufgrund der Multimodalität der Behandlung schält sich zunehmend eine interdisziplinärer Behandlungsansatz beim Mammakarzinom heraus: Organisatorisch wird diese Entwicklung durch die Einrichtung sogenannter "Mamma-Zentren" Rechnung getragen, in denen Gynäkologen, Operateure, Strahlentherapeuten, Pathologen, Psychologen und spezialisierte Pflegekräfte gemeinsam das Konzept für die individualisierte Therapie der jeweiligen Patientin diskutieren und festlegen.

2. Mammakarzinom und Umwelt

Das Mammakarzinom ist in den industriellen Ländern der westlichen Hemisphäre das häufigste Karzinom der Frau. Seit 1940 fand sich eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz, die sich in den letzten Jahren allerdings stabilisierte und in einigen Ländern sogar sank. Als Ursachen hierfür müssen der Rückgang der Verordnung von Hormontherapien in der Postmenopause und das Mammographiescreening genannt werden. Allerdings wird dieser Effekt durch die Einführung des flächendeckenden Mammographiescreenings in Deutschland überdeckt, da in der ersten Screeningrunde eine Vielzahl asymptomatischer Karzinome entdeckt wird. Die Ursachen hinsichtlich ätiologischer und pathogenetischer Faktoren werden überwiegend aufgrund epidemiologischer Untersuchungen ermittelt. Erst in neuerer Zeit sind Fallkontroll- und Kohortenstudien gezielt durchgeführt worden, um die epidemiologisch vermuteten Zusammenhänge zu verifizieren. Neben den persönlich nicht beeinflussbaren Risikofaktoren mit Bedeutung für die Brustkrebsentstehung wie Alter der Patientin, familiäre Veranlagung, frühe Menarche, späte Menopause und benigne Brustpathologien (1,2) stellen veränderte Ernährung und Lebensgewohnheiten der modernen industriellen Gesellschaften wichtige Risikofaktoren für die Brustkrebsentwicklung dar (Tab. 2.1) (2).

| Brustkrebsrisiko | | |
|---------------------------|------------------|--|
| Faktor | relatives Risiko | Hochrisikogruppe |
| Alter | >10 | >70 J |
| Menarche | 3 | vor 11. Lj |
| Menopause | 1,14 | MP >55. Lj |
| Alter bei Erstparität | 1,48 | Erstpara >30. Lj |
| Familienanamnese | >2 | I° Verwandte <50. Lj |
| gutartige Brusterkrankung | 4-5 | ADH, DCIS, LINIII, dichter MG-Drüsenkörper |
| kontralaterales Mamma-Ca | >4 | Z.n. MammaCa |
| Ernährung | 1,5 | fettreich |
| Körpergewicht | | |
| prämenopausal | 0,7 | BMI >35 |
| postmenopausal | 1,48 | BMI >30 |
| Lifestyle-Faktoren | | |
| Alkohol | 1,16 | 2 Einheiten/d |
| Hormone in Post-MP | 1,5-3 | EGC >5 Jahre |

Tab. 2.1: Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Während die oberen Faktoren (**weiß** unterlegt) praktisch nicht beeinflussbar sind, lassen sich die (beeinflussbaren) Lifestylefaktoren (**orange**) sehr wohl modellieren.

Es zeigt sich (aber), dass nur etwa 30 % der Frauen sich in eine oder mehrere dieser Risikogruppen einordnen lassen. Auch wenn im Einzelfall kein bestimmter Risikofaktor festgestellt werden kann, muss man davon ausgehen, dass die Mehrzahl der Mammakarzinome durch Umwelt- und Lebensstilfaktoren bedingt ist. Ernährungsbedingte Faktoren werden für ca. 30 % aller Mammakarzinome in entwickelten Ländern verantwortlich gemacht. In den USA stieg die jährliche Brustkrebsinzidenz für weiße Frauen seit 1940 kontinuierlich an, wobei für das Jahr 2010 ein Anstieg auf absolut 207.000 neue Brustkrebsfälle geschätzt wurde (3). Auch in Deutschland stieg die Brustkrebsinzidenz

in den letzten Jahren an und wird für 2010 auf 58.000 Neuerkrankungen geschätzt, was ebenfalls auf die Einführung des flächendeckenden Mammographiescreenings in Deutschland zurückzuführen ist (☞ Abb. 2.1) (4).

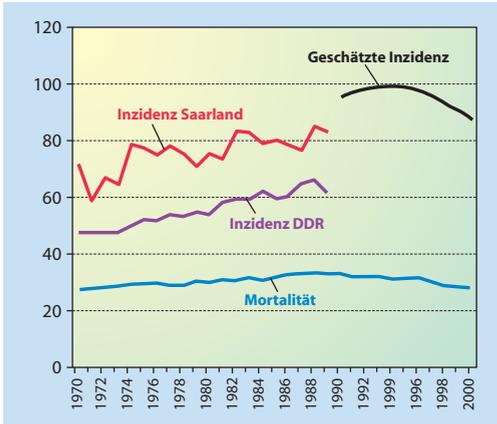


Abb. 2.1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs in Deutschland 1970–2000 (Europa-Standardbevölkerung). Inzidenz/Mortalität pro 100.000 Frauen. Quelle: Krebs in Deutschland 2004 (4).

Untersuchungen an Zwillingen unterstützen die Annahme, dass ernährungsbedingte Faktoren und Lebensgewohnheiten wesentlich größere Bedeutung in der Brustkrebsentstehung haben als eine genetische Prädisposition (1). Es ist davon auszugehen, dass nur ca. 5 % aller Mammakarzinome durch Mutation an den inzwischen bekannten Brustkrebsgenen entstehen. Hierbei ist aber festzustellen, dass außer den direkten monogenetischen Veränderungen an der DNA noch weitere geno- und phänotypische Faktoren eine Rolle spielen, die z.B. zu bestimmten Enzym polymorphismen führen, die wiederum den Stoffwechsel karzinogener Substanzen und vor allen Dingen auch hormonelle Faktoren beeinflussen. Insofern findet sich ein fließender Übergang zwischen genetischen und Umweltfaktoren.

Die bisherigen Erklärungsmöglichkeiten bezüglich der geographischen und zeitlichen Verteilung der Mammakarzinominzidenz haben nur zu indirekten Hinweisen geführt. Neuere kontrollierte Studien konnten die darauf beruhenden Hypothesen, insbesondere hinsichtlich der Ernährungsgewohnheiten, nicht eindeutig bestätigen. Damit hat sich das Spektrum der durch die Ernährung be-

dingten fördernden und hemmenden Faktoren in Bezug auf die Mammakarzinomentstehung erheblich erweitert, obwohl kein Zusammenhang besteht. Auch der Begriff der "Umwelt" muss weiter gefasst werden.

Ausgedehnt werden muss auch der Begriff der Umwelt. International versteht man unter "environment" alle Faktoren, die nicht genetisch bedingt sind, so dass der Begriff "Umwelt" neben der eigentlichen Umwelt auch die Ernährung (Nahrung, Zubereitung, Körpergewicht) und Lebensstilfaktoren (Rauchen, Alkohol, Sport, Reproduktion, Hormone etc.) mit beinhaltet (☞ Abb. 2.2). Primär handelt es sich um einen zellulären Prozess mit Veränderung der genetischen Substanz. Die Verhältnisse beim Brustdrüsengewebe sind besonders kompliziert, weil vielfältige Einflüsse beginnend mit der karzinogenen Umwandlung der Zelle bis zur Entstehung eines malignen Tumors durch zahlreiche molekularbiologische Vorgänge bestimmt sind, die sich gegenseitig fördern oder hemmen können. Dieses macht es praktisch unmöglich, isolierte Noxen zu identifizieren.

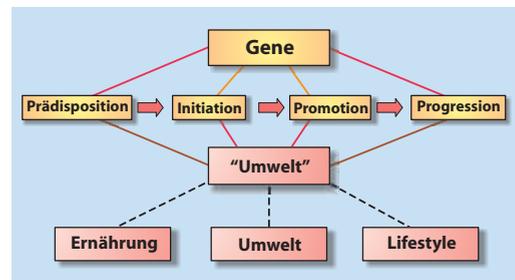


Abb. 2.2: Potentieller Einfluss von Genen und Umweltfaktoren auf die Tumorgenese.

2.1. Epidemiologie

Die Basis für die Ermittlung ätiologischer und pathogenetischer Faktoren bei Karzinomen des Menschen sind primär epidemiologische Untersuchungen. Entsprechend können sich hieraus nur indirekte Hinweise ergeben, von denen auf karzinogene Noxen geschlossen werden kann. Aufgrund dieser Hinweise kann man auf karzinogene Noxen zurückschließen. Der überwiegende Teil der epidemiologisch ermittelten möglichen Zusammenhänge bezieht sich aber auf die Einflüsse, die im Rahmen der Pathogenese nach Primärumbau der Normalzelle in die Tumorzelle ein-

treten. Da es sich hierbei um einen Mehrstufenprozess handelt, kann man davon ausgehen, dass im Einzelfall eine Reihe von Faktoren wirksam werden. Beim Mammakarzinom ist die Situation demnach anders als z.T. beim Bronchial- und auch Zervixkarzinom, wo die primären karzinogenen Einflüsse klarer sind.

Epidemiologische Untersuchungen werden zumeist als Fall-Kontroll-Studien oder aber Kohortenstudien durchgeführt. In Fall-Kontroll-Studien vergleicht man einen Parameter (z.B. Rauchen oder Body Mass Index) zwischen an Brustkrebs Erkrankten und einer Kontrollgruppe (z.B. Verkehrsunfall-Patientinnen). In Kohortenstudien wird eine bestimmte Personengruppe (z.B. alle Krankenschwestern der Stadt New York) über einen bestimmten Zeitraum zu einem oder mehreren Parametern (z.B. Rauchen oder Körpergewichtsveränderung) befragt oder untersucht. Das Eintreten der Erkrankung – hier Brustkrebs – wird also prospektiv erfasst. Die Risikosteigerung durch den jeweilig untersuchten Faktor wird bei den retrospektiven Fall-Kontrollstudien als *Odds Ratio* (OR) und bei den prospektiven Kohortenstudien als *relatives Risiko* (RR) angegeben.

Die geographische Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms ist dadurch charakterisiert, dass die Inzidenz in den asiatischen Ländern um etwa das 5-fache niedriger liegt als in den westlichen Industrieländern. Aber auch in Europa gibt es Häufigkeitsunterschiede. So findet sich ein deutlicher Nord-Süd-Gradient mit einer eindeutig geringeren Inzidenzrate in den mediterranen Ländern. Wie die Abb. 2.3 zeigt, beruhen die Häufigkeitsunterschiede zwischen den USA und Japan darauf, dass das postmenopausale Mammakarzinom in den westlichen Ländern mit dem Alter deutlich zunimmt. Dieses ist bei Japanerinnen nicht der Fall.

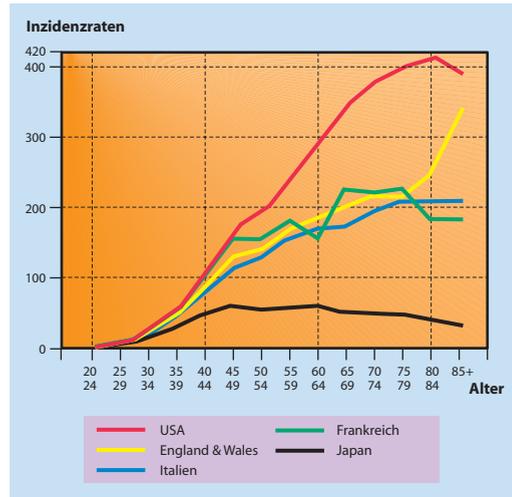


Abb. 2.3: Brustkrebs - Altersspezifische Inzidenz in verschiedenen Ländern (je 100.000 Frauen).

Neuere Analysen zeigen, dass die Mammakarzinominzidenz auch in Japan zugenommen hat, die typische Altersverteilungskurve ist aber nach wie vor vorhanden (Abb. 2.4). Man muss daraus schließen, dass in der Prämenopause auftretende Mammakarzinome durch andere Ursachen bedingt sind als die in der Postmenopause. Bei prämenopausal entstandenen Mammakarzinomen spielt das familiäre Risiko eine vermutlich größere Rolle. Dagegen sind Lifestylefaktoren im weiteren Sinne für die Entstehung der postmenopausal auftretenden Mammakarzinome bedeutungsvoller. So könnte die Zunahme der Brustkrebsinzidenz in Japan in den Jahren 1960-1980 um ca. 35,5 % im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verringerung des traditionell hohen Fischölverbrauchs erklärt werden (6). Fischöl enthält große Mengen an PUFA (*polyunsaturated fatty acids*), die zu einer Hemmung der Tumorgnese beitragen und so einen präventiven Effekt besitzen.