

# Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa

Alfred O. Mueck, Diethelm Wallwiener

*Nach Auswertungen aus bestimmten Regionen der USA ging innerhalb von 1–2 Jahren nach Beendigung der WHI-Studie die Brustkrebsrate um etwa 5–10% zurück. Dies wird mit dem starken Rückgang der HRT-Verordnungen in Verbindung gebracht. Kontroverse Daten kommen aus Europa. Bei vergleichbarem Rückgang der HRT scheint die Rate zum Teil hier weiter eher zuzunehmen. Dies könnte durch eine frühere Diagnose aufgrund verbesserter Vorsorgeuntersuchungen erklärt werden.*

Die Angaben sind widersprüchlich. So wurde aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein gemeldet, dass die Zahl der erkannten Neuerkrankungen für die Altersgruppe 50–64 Jahre von 2003 bis 2004 um etwa 15% abgenommen hat (1). Der Zeitpunkt der Abnahme korreliert offensichtlich etwa mit der ersten Publikation der Studie Women's Health Initiative (WHI) in 2002, wobei aber im Gegensatz zu den Erhebungen aus den USA in 2003 noch keine relevante Inzidenzabnahme erfolgte. Auch für das Saarland wurden in den Medien weniger Fälle gemeldet, im Vergleich zu 2002 aber erst für das Jahr 2005. Für

2003 war gegenüber 2002 sogar eine leichte Zunahme zu verzeichnen, und insgesamt ist der Verlauf wohl eher als weitgehend stabil zu beschreiben, wie Abbildung 1 mit Darstellung der altersspezifischen Brustkrebsinzidenzen seit 1999 zeigt. Die Auswertungen in beiden Bundesländern für die Altersgruppe 50–64 Jahre beruhen auf insgesamt etwa **1.300 Fällen** pro Jahr (1).

## In der EU insgesamt weiter Zunahme von Brustkrebs?

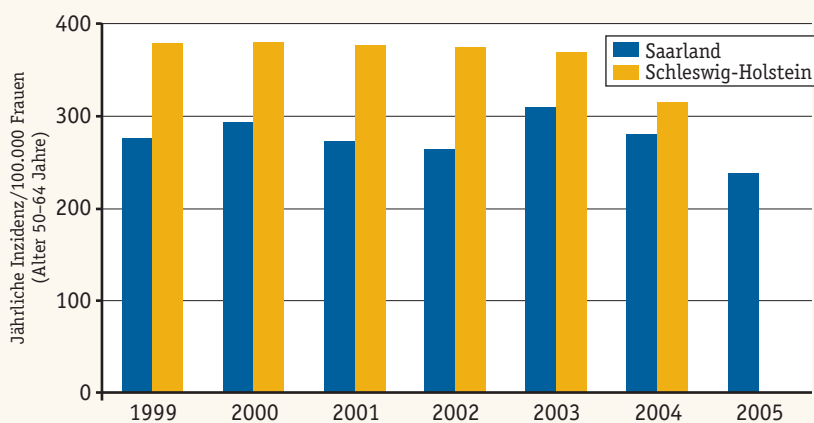
Demgegenüber hat die IARC (International Agency for Research on Can-

cer), die zur Fragestellung wichtigste Arbeitsgruppe der WHO, gerade altersstandardisierte Inzidenzraten für **Europa (25 EU-Staaten)** publiziert und stellt auf Basis der Auswertung von **429.000 Brustkrebsfällen** fest, dass die Brustkrebsrate seit den letzten Schätzungen in 2004 weiter **steigt**. In der Diskussion der Publikation wird dieser Anstieg mit 16% angegeben, wobei allerdings genauere Angaben hinsichtlich Adjustierungen usw. fehlen (2, 3). Die WHO führt den beobachteten Anstieg weitgehend auf verbesserte Vorsorgeuntersuchungen, vor allem betreffend des Mammographie-Screenings, zurück.

Dabei ging auch in Europa die Zahl der HRT-Verordnungen drastisch zurück, wie z. B. Erhebungen des National Health Service in **England** zeigen (4). Der im Zeitraum 2002–2004 etwa 10%ige Anstieg der Brustkrebsrate in der Altersgruppe 50–64 Jahre ist möglicherweise mit einer insgesamt qualitativen Verbesserung der Brustkrebsdiagnostik zu erklären. In Abbildung 2 sind diejenigen Brustkrebsfälle aufgezeichnet, die durch das Screening aufgedeckt wurden. Der dem Krebsregister entnommene Verlauf der Brustkrebsinzidenz ist aber parallel, nur die Zahlen sind höher.

Als direkte Reaktion auf die Meldungen aus den USA wurde für **Norwegen und Schweden** aktuell publiziert, dass in der relevanten Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren die Brustkrebsinzidenzraten nach Publikation der WHI **nicht anstiegen** (5). Dies lässt sich auch aus entsprechenden Erhebungen aus dem Krebsregister für **Finnland** feststel-

## In Schleswig-Holstein Abnahme der Brustkrebsinzidenz in 2004 – im Saarland Verlauf seit 1999 weitgehend stabil



mod. nach <http://www.krebsregister.saarland.de>; <http://www.krebsregister-sh.de/>

Abb. 1: Altersspezifische Brustkrebsinzidenz für Schleswig-Holstein und das Saarland.

len, wonach sich im Vergleich von 2002 mit 2003 keinerlei Unterschiede in den altersadjustierten Inzidenzen für Frauen zwischen 45 und 64 Jahren ergeben (s. Abb. 3). Gezielte Erhebungen zur Brustkrebsinzidenz in vier Distrikten von Norwegen, in denen etwa 40% der insgesamt 4,6 Millionen Einwohner leben (5), zeigt Abbildung 4, mit direktem Vergleich der HRT-Verordnungen. Obwohl diese bezogen auf 100.000 Frauen vergleichbar stark wie in den USA abnahmen, ist im Verlauf der Brustkrebsinzidenz insgesamt eher eine seit Jahren unveränderte leichte Zunahme zu verzeichnen. Erwartungsgemäß gab es zum Zeitpunkt der Einführung des Mammographie-Screenings in Norwegen 1996/1997 eine zeitweise starke Zunahme der Diagnosenstellungen. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass die Rate des Mammographie-Screenings seitdem stabil geblieben ist.

Demnach ist insgesamt die Datenlage kontrovers. Zur Beurteilung der epidemiologischen Situation für Europa müssen wohl weitere und genauere Auswertungen für die einzelnen Länder abgewartet werden. Notwendig für eine Beurteilung sind dabei unbedingt auch genaue Zahlen zur Mammographiefrequenz für die einzelnen Jahre – diese Frage wäre auch hinsichtlich der aktuellen Auswertungen aus Schleswig-Holstein zu stellen.

### Einfluss der Mammographie-rate noch unklar

Die Frage der Organisation, Häufigkeit und Qualität des Mammographie-Screenings ist sicher eine der wichtigsten Fragen zur Interpretation der verschiedenen Inzidenzraten für Brustkrebs. Darauf wurde bereits in San Antonio (Dezember 2006) bei der ersten Vorstellung der US-Daten aus dem National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Register mit Vergleich für die Jahre 2002 und 2003 hingewiesen (6), die mittlerweile unter

### In England seit WHI Anstieg der Brustkrebsinzidenz bei starkem Rückgang der HRT-Verordnungen

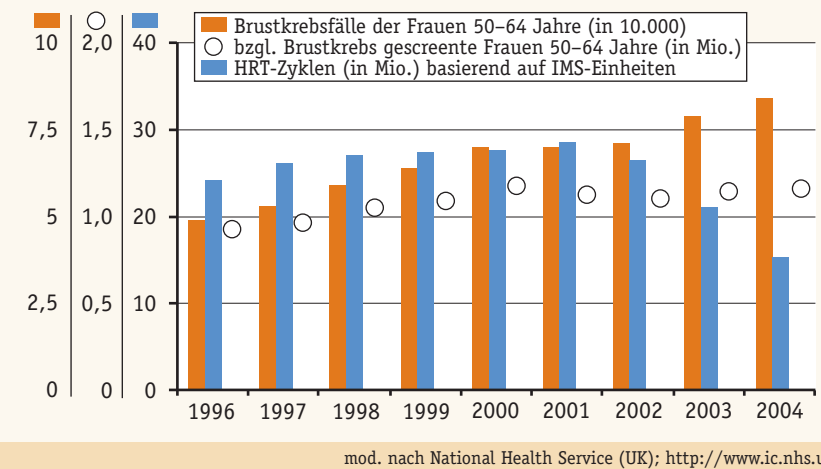


Abb. 2: Vergleich von Brustkrebsinzidenz, Brustkrebs-Screening und HRT-Verordnungen in England. mod. nach National Health Service (UK); <http://www.ic.nhs.uk/>

### In Finnland im Jahr nach WHI keine Veränderung der Brustkrebsinzidenz konträr zu Meldungen aus den USA

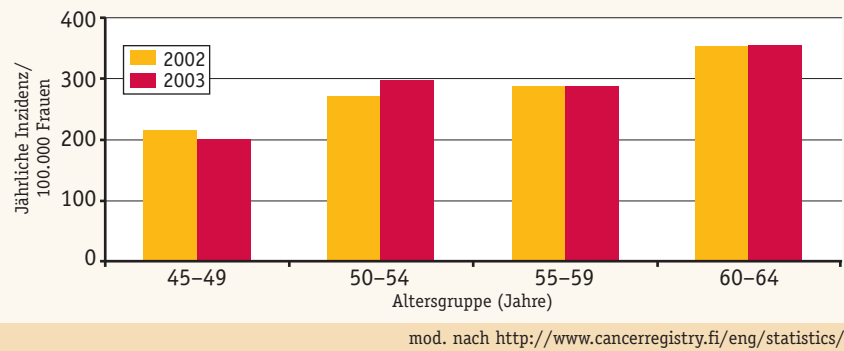


Abb. 3: Altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz in Finnland nach den für eine HRT relevanten Altersgruppen für 2002 (Publikation der WHI-Studie) und 2003. mod. nach <http://www.cancerregistry.fi/eng/statistics/>

### In Norwegen seit WHI keine Veränderung der Brustkrebsinzidenz, bei starkem Rückgang der HRT-Verordnungen

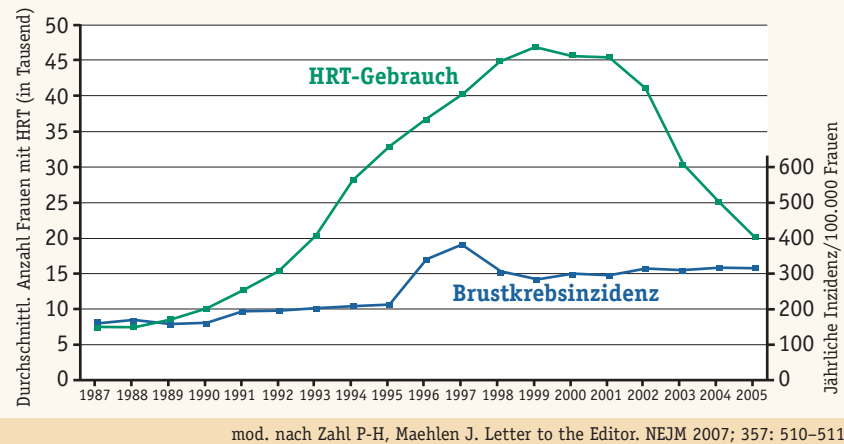


Abb. 4: Brustkrebsinzidenz und HRT-Gebrauch in Norwegen für die Altersgruppe 50-69 Jahre, (für 4 norwegische Distrikte (= 40% der 4,6 Mio. Einwohner Norwegens, bei gleichbleibender Rate des Mammographie-Screenings seit 1997). mod. nach Zahl P-H, Maehlen J. Letter to the Editor. NEJM 2007; 357: 510-511

Einbeziehung der Ergebnisse für 2004 als „full paper“ publiziert sind (7). Diese Auswertung aus SEER erfasst aus 9 US-Staaten etwa 9% der US-Population. Danach ging in 2004 im Vergleich zu 2001 die jährliche altersadjustierte Brustkrebsinzidenz um 8,6% zurück. Gleichzeitig nahm die Verordnung der HRT drastisch ab, bis Ende 2002 um 38%.

Auf einen gleichzeitigen Rückgang der Mammographierate von 3,2% für die Frauen in der Altersgruppe 50–65 Jahre wurde hingewiesen, wobei dafür aber der Vergleich der Jahre 2003 und 2000 herangezogen wurde. Die Autoren können nicht ausschließen, dass für die Frauen, die die HRT abbrachen, danach relativ weniger Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt wurden (7).

Weitgehend vergleichbare Daten wurden kürzlich auch aus dem Kaiser Permanente Register (KPR) (Nordkalifornien) publiziert (8). In Ergänzung zur Erstpublikation (9) werden detailliert die altersstandardisierten Brustkrebsinzidenzraten zwischen 1980 und 2006 im Verlauf beschrieben, im Vergleich mit den Mammographien und HRT-Verordnungen. Bei dieser Auswertung ging die HRT-Verordnung von 2000 bis 2006 um etwa 70% zurück, mit gleichzeitigem Abfall der Brustkrebsrate – für die Frauen zwischen 45 und 59 Jahren ergibt sich ein Rückgang der altersadjustierten jährlichen Inzidenzrate von 4,9%. Statistisch ist dieser Rückgang nicht signifikant. Auch für diese Region war parallel zum Rückgang der Brustkrebsrate ein vorübergehender Rückgang der Mammographierate zu verzeichnen, allerdings wieder nur in einem Bereich um etwa 3%.

Bezüglich der Erhebungen aus dem SEER-Register wurde argumentiert, dass der Rückgang der Mammographierate zu gering sei, um den Rückgang der Brustkrebsdiagnosen zu erklären. Bezogen auf die KPR-Erhebungen weisen die Autoren selbst auf

einen wesentlichen Einfluss der geringeren Mammographieraten als Erklärung für die reduzierten Brustkrebsinzidenzen hin (8). Detaillierte und neue Zahlen zu dieser Fragestellung hat aktuell die American Cancer Society publiziert (10). Daraus wird ersichtlich, dass starke Unterschiede nicht nur für einzelne Regionen, sondern auch für die verschiedenen Alters-/Bevölkerungsgruppen existieren. Im Vergleich von 2005 mit 2000 differieren die Mammographieraten für die Frauen über 40 Jahre zwischen -7,3 und +15,1%. Für die entscheidende Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 64 Jahren ergibt sich eine Abnahme der Mammographierate um 6,8%, die statistisch signifikant ist und durchaus in einem Bereich liegt, der auch die Abnahme der Brustkrebsinzidenz, besser Brustkrebsdiagnosen, erklären könnte.

Ein früher häufig diskutierter negativer Einfluss der HRT ist, dass sie wegen Zunahme der mammographischen Dichte die Bewertung der Mammographien erschweren kann. Dies gilt jedoch nur für hohe Dosierungen und ist für qualitativ gut ausgestattete Zentren bzw. mit zusätzlicher Mammasonographie (allgemein empfohlen unter einer HRT) ohnehin heute nicht mehr oder nur noch selten von Belang.

### Kritischere Beurteilung der US-Daten notwendig

Ein wichtiges Argument für einen möglichen direkten Zusammenhang zwischen Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen ist, dass der in den USA beobachtete Rückgang vor allem rezeptorpositive Karzinome betraf. Insgesamt waren jedoch die rezeptornegativen Fälle in den US-Auswertungen in der Anzahl sehr gering, sodass die Autoren des SEER selbst feststellen: „*However, the low incidence of estrogen-receptor-negative tumors limited the statistical ability to detect a change in trend*“ (7). Die Autoren des KPR bezeichnen den Verlauf der ER-negativen Tumoren

insgesamt als „rätselhaft“ und „schwierig zu beurteilen“ (8). Seit 1980 nahm die Häufigkeit dieser Tumoren im KPR stark ab. Ein besonders steiler und abrupter Abfall wurde aber seit 1999 beobachtet, mit einem Rückgang (altersadjustiert) um 9,8% pro Jahr, anhaltend bis 2006. Die Häufigkeit der ER-positiven Tumoren korreliert insofern mit den HRT-Verordnungen, als sie von 1980 bis 2000 ständig zunahm, seitdem aber leicht abnimmt. Der Abfall von 2,7% pro Jahr für den Zeitraum 2001–2006 erscheint jedoch im Vergleich zu dem mehr als dreifach höheren abrupten Abfall auch der ER-negativen Tumoren so gering, dass es problematisch erscheint, hier einen direkten Zusammenhang mit dem Rückgang der HRT-Verordnungen anzunehmen.

Kritisch ist auch nachzufragen, inwieweit die Abnahme der Brustkrebsdiagnosen in den USA wirklich mit dem Zeitpunkt des Stopps der WHI-Studie korreliert: Nach einer gerade erfolgten Publikation der American Cancer Society ist auf Basis des SEER-Programms ein Rückgang der jährlichen, altersadjustierten Brustkrebsinzidenz bereits ab dem Jahr 1999 zu erkennen (11). Auch im KPR-Programm zeigt sich der Rückgang der Brustkrebsrate eindeutig bereits seit 1999, d.h. deutlich vor der Publikation der WHI-Studie, für die Frauen zwischen 45 und 59 Jahren und seit 2000 für die Frauen über 60 Jahre. 2005 und 2006 zeigt eher wieder eine leichte Zunahme im Vergleich zu 2003/2004 (8).

Neben dem Rückgang des Mammographie-Screenings sollten auch noch andere Ursachen berücksichtigt werden. So weist die International Menopause Society auf eine mögliche Verringerung der routinemäßigen Untersuchungen in der ärztlichen Praxis hin sowie darauf, dass auch die Raten anderer Risikofaktoren für Brustkrebs (wie Rauchen, körperliche Aktivität, Medikamente wie SERMs) abzuklären wären (12).

Die Tamoxifen Prevention Study wurde 1998 publiziert (13). Raloxifen wurde in den USA in 1998 zur Osteoporoseprävention eingeführt, und die MORE-Studie mit dem Ergebnis auch einer 76%igen Reduktion der Brustkrebsrate wurde in 1999 publiziert (14). Zum Medikamentengebrauch im entscheidenden Zeitraum ist es schwierig, verlässliche Zahlen für die USA zu finden. Das Wall Street Journal hat für den Zeitraum ca. 2000 bis 2003 über eine Zunahme der Verordnung von Raloxifen in den USA um 12%, von Kalzium-/Vitamin-D-Präparaten um 40% und von anti-inflammatorischen Medikamenten (wie v.a. Cox-II-Hemmer) um 100% berichtet (15) – alle Präparate wurden in klinischen Studien mit einer Reduktion der Brustkrebsrate assoziiert (14, 16–18). Weitere Medikamente ließen sich nennen, wobei (wie für Kalzium) pathophysiologisch unklar ist, ob ein Zusammenhang plausibel sein könnte.

Es wäre auch zu untersuchen, inwieweit in früheren Jahren neben anderen Medikamenten nicht auch andere Faktoren das Brustkrebsrisiko beeinflussen haben, wie etwa Lifestyle, Ernährung, körperliche Aktivität, Zigarettenkonsum oder das Stillverhalten. Bei nachweislich einschneidenden Veränderungen dieser Faktoren in den 90er Jahren und der bekannt langen Latenz zur Entwicklung des Mammakarzinoms könnten sich Auswirkungen um die Jahrtausendwende in den Bevölkerungsstatistiken niederschlagen. Es reicht keinesfalls aus, nur den Verlauf der Raten des Brustkrebs-Screenings und der HRT-Verordnungen seit den 80er Jahren zu untersuchen, um heutige Effekte

zu erklären, wie dies nun in der Auswertung des KPR geschehen ist (8).

### Differenzierte Ursachenforschung ist notwendig

Falls eine HRT innerhalb von ein bis zwei Jahren zu den in den Krebsregistern festgestellten Änderungen der Brustkrebsinzidenz führen kann, dann müssen mögliche Abhängigkeiten von einer HRT auch in anderen Richtungen diskutiert werden. So müsste beachtet werden, dass für die verschiedenen HRT-Regime unterschiedliche Risiken für Brustkrebs diskutiert werden. Mit den positiven Daten aus zwei französischen Kohortenstudien (19, 20) kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Wechsel auf transdermales Estradiol mit Progesteron als Gestagenkomponente eine Reduktion der Brustkrebsrate gegenüber den Vorjahren bewirkt haben könnte. In den französischen Studien hat dieses Regime das Brustkrebsrisiko nicht erhöht, im Gegensatz zu bestimmten synthetischen oralen Gestagenen (20). Es handelt sich hier allerdings um Kohortenstudien, deren Ergebnisse durch weitere Studien validiert werden müssen. Die Verwendung von Progesteron statt MPA hat gerade in den USA stark zugenommen. Des Weiteren könnte auch die speziell nach der WHI allgemein empfohlene Reduktion der Hormondosen das Risiko für Brustkrebs verringern.

Schließlich könnten auch Umstellungen von kombinierter HRT auf Estrogen-Monotherapie (ggf. mit Gestagen-Intervalltherapie oder Gestagen-Spirale) zu einer Risikoreduktion führen. Bekanntlich war im Monoarm der

WHI für die hysterektomierten Frauen, die sicher Estrogene eingenommen hatten, eine über 30%ige signifikante Risikoreduktion für Brustkrebs nachgewiesen worden (21).

### Aus Assoziationen keine Kausalität folgern

Nach wissenschaftlichen Kriterien darf aus den genannten Erhebungen ein ursächlicher Zusammenhang für die Änderung der Inzidenz von Krebsfällen (besser: Diagnosen) zwar vermutet, aber nicht gefolgert werden. Es handelt sich um die Feststellung von Assoziationen, wobei in getrennten Datenerhebungen (Krebsregister/Verschreibungsregister) unterschiedliche Endpunkteretrospektiv verknüpft werden – studientechnisch hat diese Art von Untersuchungen mit den geringsten Level einer Evidenz.

Entsprechend vorsichtig ist auch die Schlussfolgerung der Autoren Ravdin et al. (7) – andere Ursachen konnten nicht definitiv ausgeschlossen werden, speziell hinsichtlich möglicher Effekte durch verringerte Mammographieraten. Auch in der Erstpublikation der KPR-Daten stellten die Autoren bereits schlussfolgernd fest: *“The breast cancer data prohibit a causal interpretation of these associations, and the breast cancer incident rate declines may have other explanations”* (9).

Damit soll keinesfalls die Bedeutung von Krebsregistern in Frage gestellt werden. Analysen aus solchen Erhebungen sind wertvoll und auch wichtig, um Hypothesen über ursächliche Zusammenhänge zu generieren; spe-

ziell für Deutschland wird schon lange beklagt, dass im Gegensatz zu anderen Ländern nur relativ grobe Schätzungen möglich sind. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Meldungen in die Krebsregister zu optimieren, wodurch sich letztlich auch zur hier gestellten Frage wesentliche mögliche andere Ursachen besser bewerten ließen. Der Beweis eines ursächlichen Zusammenhanges erfordert jedoch den Nachweis in einer prospektiv-randomisierten, möglichst plazebokontrollierten Studie.

### Antwort aus der WHI?

Seltsam erscheint, dass die gleichen Experten, die sonst die WHI-Studie – mittlerweile 20fach publiziert – als einzige Datenquelle für die Bewertung einer HRT heranziehen, nun plötzlich aus Erhebungen Schlüsse ziehen wollen, die im Evidenzlevel mit den untersten Rang einnehmen. Zweifellos erfordern solche Schlüsse aber eine echte prospektive klinische Interventionsstudie, in der der Endpunkt und die Zielvariable für das gleiche Kollektiv auch übereinstimmen.

Und Letzteres wurde gerade für die WHI-Studie in Aussicht gestellt (7): Derzeit werden alle Frauen nach Abbruch der WHI nachbeobachtet, mit Registrierung auch von wichtigen Einflussfaktoren wie Art und Frequenz der Mammographien. Man wird dann im Vergleich der in der WHI mit HRT versus mit Plazebo behandelten Frauen eine valide Auskunft zu der Frage erhalten, inwieweit der Abbruch einer HRT-Behandlung derart kurzfristig zu einem Rückgang der Brustkrebsrate führen kann.

Besonders interessant wird dann der Vergleich der in der WHI mit kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie versus Estrogen-Monotherapie behandelten Frauen: Für letztere Gruppe müsste man dann nämlich nach Absetzen der Estrogentherapie im Vergleich zu den Frauen, die in der

Plazebogruppe des Estrogen-Monoaromes waren, einen Wiederanstieg der Brustkrebsrate erwarten. Bekanntlich wurde unter Estrogentherapie in der WHI ein Rückgang der Rate beobachtet, der bei den Frauen, die sicher Estrogene eingenommen hatten, sogar signifikant war (21). Demgegenüber müsste die Rate nach Absetzen der kombinierten HRT analog der in den Krebsregistern festgestellten Abnahme der Brustkrebsinzidenz bzw. im Vergleich zu den Frauen der Plazebogruppe während der Studie innerhalb von 1–2 Jahren klar zurückgehen, *d.h. konträre Verläufe für die Patientinnen aus beiden Studienarmen wären zu erwarten.*

### Biologisch ist ein kurzfristiger Rückgang der Rate plausibel

Es muss betont werden, dass auf Basis experimenteller Untersuchungen ein kurzfristiger Rückgang der diagnostizierten Brustkrebsfälle nach Absetzen einer HRT biologisch sehr wohl plausibel und daher möglich ist. Die NSABBP-1-Studie zeigte mit Tamoxifen bereits am Ende des ersten Jahres im Vergleich zu Plazebo eine statistisch signifikante Senkung der Brustkrebsrate (13). Auch wird in Beobachtungsstudien nach Beendigung einer HRT innerhalb von zumeist etwa 5 Jahren ein Rückgang der Brustkrebsrate auf das Ausgangsniveau beobachtet (22). Nach onkologischen Kriterien kann sich für einen Zeitraum von nur 1–2 Jahren die Zahl der Karzinome aber nur um solche Fälle reduzieren, die bereits so weit fortgeschritten waren, dass sie kurz vor ihrer Entdeckung standen, da die Entstehung von Brustkrebs bis zur klinischen Diagnose einen Zeitraum von etwa 10 Jahren (oder noch wesentlich mehr) umfasst.

Es erscheint aber sehr unwahrscheinlich, dass der Entzug eines einzigen Faktors ein autonomes Karzinom mit derart multifaktorieller und langjähriger Genese innerhalb von 1–2 Jahren im Wachstum hemmt, zu-

mal Faktoren wie Adipositas, Rauchen, Alkoholkonsum usw. das Risiko für ein Mammakarzinom im Vergleich zur HRT vielfach stärker erhöhen können. Falls ein direkter Zusammenhang mit der HRT bestand, müsste man bereits in den nächsten 2–5 Jahren wieder eine epidemiologische Zunahme der Brustkrebsrate feststellen.

Die praktische Konsequenz ist, gerade auch die Frauen, die die HRT abgesetzt haben, frauenärztlich engmaschig weiter zu kontrollieren. Auf keinen Fall sollte es dazu kommen, dass sich Frauen nach Absetzen der HRT regelmäßigen Kontrollen entziehen. In diesem Fall besteht die große Gefahr, dass die ja vorhandenen Karzinome unerkannt weiter wachsen und dann zu spät erkannt werden.

Letztlich ist bekannt, dass die HRT zu einem erhöhten Risiko für Brustkrebs führt, und spätestens seit der WHI kennen wir auch die Zeiträume zumindest für die kombinierte HRT, die etwa relevant sind, um zu einem klinisch sichtbarem Wachstum von Mammakarzinomen beizutragen, neben vielen anderen Faktoren. Daher soll die HRT nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und im Allgemeinen nur für einen begrenzten Zeitraum verordnet und jährlich überprüft werden. Entsprechend sind auch die Patientinnen aufzuklären.

### Literatur

1. www.krebsregister.saarland.de; www.krebsregister-sh.de.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, Feb 7 (2007) Epub in advance.
3. dpa: Zahl der Patienten mit Krebs in Europa gestiegen. *Ärzte-Zeitung* 07.02.2007, 5.
4. National Health Service (NHS): <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/screening>.
5. Zahl P-H, Maehlen J: A decline in breast-cancer incidence. *Letters to the Editor. NEJM* 358 (2007) 509–513.
6. Ravidin PM, Cronin KA, Howlander N et al.: A sharp decrease in breast cancer incidence in the United States in 2003. *Breast Cancer Res Treat* 100 (2006) Suppl 2, Abstract.
7. Ravidin PM, Cronin KA, Howlander N et al.:

- The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *NEJM* 356 (2007) 1670–1674.
8. Glass AG, Lacey JV, Carreon JD et al.: Breast cancer incidence, 1980–2006: Combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007) 1152–1161.
  9. Clarke CA, Glaser SL: Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: Clinical and population-based evidence. *J Clin Oncology* 24 (2006) 349–350.
  10. Breen N, Cronin KA, Meissner JI et al.: Reported drop of mammography – Is this cause of concern? *Cancer* 109 (2007) 2405–2409.
  11. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: Cancer statistics, 2007 (American Cancer Society). *CA Cancer J Clin* 57 (2007) 43–66.
  12. International Menopause Society: Reaktion der IMS auf neue Brustkrebs-Veröffentlichungen. *Frauenarzt* 48 (2007) 108–109.
  13. Fisher B, Costantino J, Wickerham DL et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 90 (1998) 1371–1388.
  14. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al.: The effect of raloxifen on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 281 (1999) 2189–2197.
  15. Parker-Pope T: What made breast cancer decline in 2003? *Wall Street J* Dec.15 (2006) p B1.
  16. McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR et al.: Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12 (2005) 2898–2904.
  17. Colston KW, Lowe LC, Mansi JL, Campbell MJ: Vitamin D status and breast cancer risk. *Anticancer Res* 26 (2006) 2573–2580.
  18. Harris RE, Chlebowski RT, Jackson et al.: Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prospective results from the Women's Health Initiative. *Cancer Res* 63 (2003) 6096–6101.
  19. de Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S et al.: Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3.175 women. *Climacteric* 5 (2002) 332–340.
  20. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, Feb (2007) Epub ahead in print.
  21. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al.: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 295 (2006) 1647–1657.
  22. Beral V (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer): Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 350 (1997) 1047–1059.



#### Für die Autoren

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.  
Alfred O. Mueck**  
Schwerpunkt für Endokrinologie  
und Menopause  
Institut für Frauengesundheit BW  
Universitäts-Frauenklinik  
Tübingen  
Calwer Straße 7  
72076 Tübingen  
Endo-Meno@med.uni-  
tuebingen.de