

P. Torremante

Mastopathie, Mammakarzinom und Jodlactone

Mastopathy, breast cancer and iodolactone

Die proliferierende Mastopathie und das Mammakarzinom gehen häufig mit einer vergrößerten Schilddrüse einher. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Jodmangel in der Mamma Proliferationen mit Dysplasien, vergleichbar der Mastopathie Grad III, induzieren kann. Die Substitution von elementarem Jod kann bis zu einem gewissen Grad die Mammadysplasien und Proliferationen stoppen und diese zur Rückbildung bringen. Hierbei scheint die Bildung von Jodlactonen, ähnlich wie in der Schilddrüse, an der Involution mastopathisch veränderten Gewebes beteiligt zu sein. Die Voraussetzungen für die Jodlactonbildung sind in der Mamma gegeben.

Ähnlich wie die Schilddrüse kann die Mamma den Natrium/Jodid-Symporter (NIS), das zellmembranständige Jodtransportprotein, ausbilden und Jod aktiv aufnehmen. Der NIS wird nicht nur in der Stillzeit, sondern auch bei der proliferierenden Mastopathie und beim überwiegenden Teil der Mammakarzinome gebildet. Die Synthese von Jodlactonen erfolgt enzymatisch über die Laktoperoxidase, einem Mammaenzym, das bei der Herstellung von Jodlactonen verwendet wird. Jodlactone hemmen spezifisch den EGF-Rezeptor (epidermal growth factor), der bei der Pathophysiologie der proliferierenden Mastopathie und des Mammakarzinoms eine wichtige Rolle spielt. Unter Nutzung des NIS ergeben sich beim metastasierten Mammakarzinom neue Therapieoptionen.

Epidemiologie des Mammakarzinoms

Die Inzidenz des Mammakarzinoms unterscheidet sich weltweit um den Faktor 5. Während es in Europa und in den USA das häufigste Karzinom der Frau darstellt, haben asiatische Länder, wie Japan eine auffallend niedrige Mammakarzinomrate. In Deutschland ist es das häufigste Karzinom und die häufigste Krebstodesursache der Frau (33).

Nach wie vor bleibt die Ätiologie des Mammakarzinoms ungeklärt. Aus Migrationsuntersuchungen geht hervor, dass japanische Emigrantinnen nach 10 Jahren Aufenthalt in den USA einen Inzidenzanstieg des Mammakarzinoms um 80% haben. Die in den USA gebore-

nen Töchter asiatischer Einwanderer wachsen primär mit dem in den USA vorhandenen Mammakarzinomrisiko auf. Eine skandinavische Erhebung, die an 44788 monozygoten und dizygoten Zwillingen durchgeführt wurde, ergab, dass genetische Ursachen für das Mammakarzinom nur von untergeordneter Bedeutung sind. Der überwiegende Teil der Karzinomerkrankungen war in dieser Erhebung am ehesten auf exogene Faktoren wie z. B. Umwelt, Lebensstil und Ernährung zurückzuführen. Selbst eine genetische Prädisposition, wie eine Keimbahnmutation auf den Genen BRCA 1 (Chromosom 17q) und BRCA2 (Chromosom 13q), geht nicht mit einer erhöhten Mammakarzinominzidenz und -mortalität einher (27,28).

kurzgefasst: An der Ätiologie des Mammakarzinoms sind überwiegend exogene Faktoren beteiligt.

Risikofaktoren des Mammakarzinoms

In Abhängigkeit vom Menopausenstatus gibt es nur wenige gesicherte Risikofaktoren für das Mammakarzinom. Kontrovers diskutiert werden eine frühe Menarche und eine späte Menopause, die Abnahme der Parität, eine späte Erstgravidität, die Stillgewohnheiten, eine hyperkalorisch fettreiche Ernährung, regelmäßiger Alkoholkonsum und Nikotinabusus sowie nachlassende sportliche Aktivität. Während sich die späte Menopause in epidemiologischen Untersuchungen als Risikofaktor bestätigt, findet man zu den anderen Risikofaktoren widersprüchliche Befunde. Die proliferierende Mastopathie mit Zellatypien (Grad III) geht mit einem 4–5fach erhöhten Karzinomrisiko einher (31).

kurzgefasst: Die Mastopathie Grad III geht mit einem 4–5fach erhöhtem Mammakarzinomrisiko einher.

Mammakarzinom und Ernährung

Die Inzidenz des Mammakarzinoms korreliert invers mit der Menge an konsumiertem Fisch und Fischöl, so dass epidemiologisch ein hoher Verbrauch an Fisch und Fischöl einen starken

Institut

Gynäkologische Praxis Dr. Torremante

Korrespondenz

Dr. med. Pompilio Torremante · Marktplatz 29 · 88416 Ochsenhausen · Tel.: 07352/941736 · E-Mail: dr.torremante@onlinemed.de

eingereicht: 23.6.2003 · akzeptiert: 7.11.2003

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-820575

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 641–646 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

protektiven Effekt hat. Das Fett aus Fisch und Fischöl hat einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren. Diese Fettsäuren sind wichtige Bausteine der Zellmembran (23).

Japan hat weltweit den höchsten Pro-Kopf-Verbrauch an Meeresfisch, und bis zu 25% der täglichen japanischen Ernährung besteht aus kostengünstigen Meeresalgen. Diese landesübliche traditionelle Ernährung scheint mit einer niedrigen Mammakarzinominzidenz einherzugehen. Mit nachlassendem Verbrauch an Meeresfisch und Fischöl steigt auch in Japan die Mammakarzinominzidenz an (22).

kurzgefasst: Epidemiologisch korreliert ein hoher Verbrauch an Fisch, Fischöl und Meeresalgen mit einer niedrigen Mammakarzinom-Inzidenzrate.

Mit einer fisch- und meeresalgenreichen Ernährung werden täglich erhebliche Mengen an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Jod aufgenommen. Anhand der Jodausscheidung im Urin wurden in Japan Jodaufnahmen von bis zu 20mg/Tag ermittelt. Diese Menge übersteigt die empfohlene Jodaufnahme in den westlichen Ländern um das 1000fache.

Meeresalgen haben *in vitro* und *in vivo* eine antikarzinogene Wirkung. Im Tierversuch ließ sich beim rezeptorpositiven DMBA (7,12-dimethyl benz(a)anthracene)-induzierten Mammakarzinom mit einer Meeresalgensuspension eine starke tumorsuppressive Wirkung erzielen. Das Tumorwachstum der Versuchstiere korrelierte proportional zur Konzentration an Meeresalgensuspension im Tierfutter. Bei den Versuchstieren fand man unveränderte Serum-Thyroxinwerte, während die Serumjod-Konzentration deutlich angestiegen war. In der Zellkultur mit Mammakarzinomzellen ließ sich mit Meeresalgensuspension die Apoptoserate steigern. Im Vergleich zum Zytostatikum 5-Fluoruracil hatte die Meeresalgensuspension eine stärkere antikarzinogene Wirkung. Gesundes Mammagewebe wurde nicht tangiert. Die Mammakarzinomzellen, die am stärksten supprimiert waren, hatten den höchsten intrazellulären Jodgehalt (14, 16).

kurzgefasst: Meeresalgen haben *in vitro* und *in vivo* eine antikarzinogene Wirkung.

Mammakarzinom und Struma

In zahlreichen epidemiologischen Erhebungen aus den 80er Jahren wurde festgestellt, dass in Strumaendemiegebieten der USA mit ausgeprägtem Jodmangel die Mammakarzinominzidenz erhöht war (1).

Patientinnen mit Mammakarzinom haben überproportional häufiger morphologische Veränderungen der Schilddrüse und abnorme Schilddrüsenparameter. So zeigte eine Untersuchung an 207 Patientinnen mit einem Mammakarzinom, dass 85% eine histologisch nachgewiesene Schilddrüsenläsion hatten. Darunter waren 59% mit einer Schilddrüsenatrophie. Diese ältere Untersuchung aus den 60er-Jahren deckt sich mit neueren Erhebungen, aus denen hervorgeht, dass überproportional viele an Mammakarzinom-Erkrankte unter einer simultanen Autoimmunthyreoiditis leiden, die die häufigste Ursache einer Schilddrüsenatrophie darstellt. Die Autoimmunthyreoiditis geht in Japan mit einem 4fach erhöhten Mammakarzinomrisiko einher (20).

Neueste Untersuchungen zeigen, dass Frauen mit Mammakarzinom überproportional häufiger unter einer sonographisch vergrößerten Schilddrüse leiden. Bereits bei bestehender proliferierender Mastopathie werden signifikant häufiger Schilddrüsenvergrößerungen gefunden (36).

kurzgefasst: Die proliferierende Mastopathie und das Mammakarzinom gehen signifikant häufig mit einer sonographisch vergrößerten Schilddrüse einher.

Die Schilddrüsenparameter TSH und fT_4 zeigen bei Patientinnen mit Mammakarzinom signifikant häufiger Veränderungen, die typischerweise bei Jodmangel gefunden werden. Wie aus einer Untersuchung auf Hawaii hervorgeht, besteht eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Serum- fT_4 , einem jodabhängigen Schilddrüsenparameter und dem Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken (1, 20, 36).

Fasst man die epidemiologischen und klinischen Befunde zusammen, so weisen diese auf einen Jodmangel als mögliche pathophysiologische Grundlage des Mammakarzinoms hin. Epidemiologisch korreliert die Inzidenz des Mammakarzinoms mit der alimentär zugeführten Jodmenge. Länder mit hoher Jodzufuhr haben eine 5-mal niedrigere Mammakarzinominzidenz als Länder mit niedriger Jodaufnahme. Im Tierversuch lässt sich nachweisen, dass für eine regelrechte Mammaentwicklung eine adäquate Jodmenge zugefüttert werden muss. Die Mammadysplasien, die bei einer Jodmangelfütterung in den Brustdrüsen der Versuchstiere auftreten, sind charakteristisch und vergleichbar mit der Mastopathie Grad III beim Menschen. Dabei ist der Nachweis gelungen, dass die histologischen Veränderungen durch Jodmangel bedingt sind und nicht als Folge einer begleitenden Hypothyreose auftreten. Durch eine optimale Jodversorgung sind diese Mammadysplasien umkehrbar. Elementares Jod hat sich im Tierversuch am besten bewährt. Selbst das DMBA-induzierte rezeptorpositive Mammakarzinom lässt sich im Tierversuch mit Jod supprimieren. Die am stärksten supprimierten Mammakarzinomzellen haben den höchsten intrazellulären Jodgehalt (2, 11–13, 15, 39).

kurzgefasst: Jodmangel scheint an der Pathophysiologie des Mammakarzinoms beteiligt zu sein.

In der Literatur zur Pathophysiologie des Mammakarzinoms spielen Lebensphasen mit relativer Östrogendominanz und Gelbkörpersinsuffizienz eine wichtige Rolle. Endokrinologisch verursachen Östrogene aufgrund der Erhöhung des TBG (Thyroxin bindendes Globulin) und des T_4 -Umsatzes bei inadäquater Substitution einen Jodmangel. Auch die Autoimmunthyreoiditis, die in Japan mit einem 4fach erhöhten Mammakarzinomrisiko einhergeht, kann einen Jodmangel verursachen, denn ein Teil der Patientinnen hat blockierende Autoimmunantikörper gegen den Natrium/Jodid-Symporter.

Jodspeicherung in der Mamma

Im Zusammenhang mit Ganzkörperszintigrammen wurde mehrfach in der laktierenden und nicht-laktierenden Mamma eine aktive Jodaufnahme beobachtet. Die histologische Abklärung von jodspeicherndem Mammagewebe außerhalb der Schwangerschaft ergab, dass es sich um proliferierendes mastopathisch verändertes Gewebe handelt. Je höhergradig das Mammagewebe

mastopathisch verändert ist, desto mehr Jod kann es aufnehmen (10,21).

Elementares Jod wurde in einer klinischen Anwendung bei mammographisch gesicherter Mastopathie mit begleitenden Beschwerden verabreicht und die Erfahrungen über einen Zeitraum von 14 Jahren gesammelt. Eine klinische Besserung der Beschwerden war in 70% der Fälle zu beobachten. Teilweise wurde eine subjektive Beschwerdefreiheit von bis zu 98% beobachtet, wobei in 72% der Fälle eine objektivierbare Besserung eingetreten war. Während der Therapie verspürten 65% der Patientinnen eine Verkleinerung der Brust. In 6% der Fälle war keine Besserung der Symptomatik zu sehen. Bei diesen Patientinnen wurde histologisch ein fortgeschrittener fibrotischer Umbau der Mamma nachgewiesen. Der Versuch wurde in einer prospektiven doppelblinden Anordnung wiederholt. Die Ergebnisse wurden bestätigt. Nach sechsmonatiger oraler Substitution von 0,07–0,09 mg/kgKG/Tag elementarem Jod war bei 65% der Patientinnen eine Besserung eingetreten ($p < 0,001$). Nebenwirkungen von Seiten der Schilddrüse traten nicht auf (19).

kurzgefasst: Elementares Jod kann therapeutisch bei der proliferierenden Mastopathie angewendet werden.

Jodmangel und Struma

Um die durch Jodmangel induzierten proliferativen Prozesse in der Mamma besser zu verstehen, muss man sich die Pathophysiologie der Jodmangelstruma vergegenwärtigen.

Bei Jodmangel werden von den Thyreozyten Wachstumsfaktoren produziert und in die Umgebung sezerniert. Diese Wachstumsfaktoren stimulieren sowohl autokrin die Thyreozyten als auch parakrin das umgebende Bindegewebe. Die wichtigsten intrathyreoidalen Wachstumsfaktoren sind das IGF-1 (insulin like growth factor 1), das EGF (epidermal growth factor), das bFGF (basic fibroblast growth factor) und das TGF- β (transforming growth factor). Diese Wachstumsfaktoren sind nicht schilddrüsenspezifisch sondern identisch mit den Wachstumsfaktoren, die in anderen epithelialen Organen gebildet werden (18).

Wachstumsfaktoren

In der Pathophysiologie des Mammakarzinoms und der proliferierenden Mastopathie spielen diese Wachstumsfaktoren ebenfalls eine große Rolle. So haben perimenopausale Frauen mit einem hohen IGF-1-Serumspiegel und einem niedrigen IGF-1-bindenden Protein ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom. Jod kann dosisabhängig die IGF-1-Produktion hemmen (5, 18).

Das Risiko steigt klinisch mit der Konzentration an EGF im Mammarystensekret an. Der EGF-Rezeptorgehalt eines Mammakarzinoms verhält sich invers zum Differenzierungsgrad. Je höher der Rezeptorgehalt, um so entdifferenzierter ist das Karzinom. Im Tierversuch und bei der MCF-10 A-Mammakarzinomzelllinie lässt sich durch Aktivierung der Protoonkogene c-Ha-ras und c-erbB2 die EGF-Konzentration und die TGF- α -Konzentration um ein vielfaches steigern. TGF- α wird in hoher Konzentration beim DMBA-induzierten rezeptorpositiven Mammakarzinom gefunden (3, 32).

EGF und TGF- α bestehen aus einer einzelnen Polypeptidkette. Sie besitzen eine Strukturähnlichkeit und sie binden am gleichen Rezeptor. Physiologisch sind sie an der Regeneration von geschädigten Epithelien, wie z. B. bei der subakuten Thyreoiditis und beim Magenulkus wesentlich beteiligt. Während der Schwangerschaft induzieren sie zusammen mit den Östrogenen die Proliferation der glatten Muskelzellen des Uterus (24).

EGF und TGF- α sind äußerst potente Wachstumsfaktoren der Mamma. Ihre physiologische Bedeutung für die Mamma besteht darin, die Entwicklung und Differenzierung zu fördern. Die Ausbildung der dukto-lobulären Einheit ist von ihnen abhängig, wobei EGF bevorzugt bei der Entwicklung der duktaalen Strukturen beteiligt ist, während TGF- α eher die lobuläre Differenzierung fördert. Werden Mammaepithelien in vitro mit EGF und TGF- α stimuliert, so steigt die Mitoserate in der Zellkultur sehr stark an. Um die DNA-Synthese zu stimulieren, benötigt EGF weitere Wachstumsfaktoren wie Insulin oder IGF-1. TSH, das bei Jodmangel erhöht ist, steigert die Bindung von EGF an seinem Rezeptor (24, 32, 37).

EGF stimuliert in der Mamma die TGF- α -Bildung, möglicherweise weil seine Wirkung von TGF- α abhängig ist. Bei Überexpression des TGF- α lassen sich im Tierversuch Mammahyperplasien und Adenokarzinome auslösen. An der ausgereiften Mamma haben EGF und TGF- α eine entdifferenzierende Wirkung (37).

kurzgefasst: EGF und TGF- α sind an physiologischen Wachstums- und Differenzierungsprozessen der Mamma beteiligt. An der ausgereiften Mamma haben sie eine entdifferenzierende Wirkung.

Der EGF- bzw. TGF- α -Zellmembranrezeptor ist ein transmembranäres Glykoprotein. Es besteht aus einem bindungsspezifischen extrazellulären Anteil, einem kurzen transmembranären Anteil und einem intrazellulären zytoplasmatischen, die Tyrosinkinase aktivierenden Anteil. Man unterscheidet vier verschiedene EGF-Rezeptoren. Der Prototyp des EGF-Rezeptors ist der HER 1 (Human epidermal growth factor receptor). Daneben gibt es den HER 2, der aufgrund seiner Homologie mit den Onkogenen neu bzw. c-erbB2 auch neu/erbB2 genannt wird und den HER 3 und HER 4, die auch als erbB3 und erbB4 bezeichnet werden. Mammakarzinome exprimieren zu ca. 30% den HER 1 und zu ca. 70% den HER 1 und HER 2. Damit verbunden ist der Verlust der Östrogenempfindlichkeit des Tumors und eine Verschlechterung der Prognose.

Arachidonsäure-Stoffwechsel

Die Aktivierung des EGF-Rezeptors, und somit der Tyrosinkinase führt über die aktivierte Phospholipase C zur Inositol-3-Phosphat-Signaltransduktion und zur Aktivierung der Proteinkinase C. Die Zellproliferation und Entdifferenzierung wird hierdurch eingeleitet. Die durch den EGF-Rezeptor aktivierten Phospholipasen fördern die Hydrolyse von Arachidonsäure und anderer mehrfach-ungesättigter Fettsäuren aus den Zellmembranphospholipiden (**Abb. 1**). Das intrazelluläre Gleichgewicht zwischen dem freien und dem zellmembrangebundenen Anteil der Arachidonsäure wird zu Gunsten des freien Anteils verschoben. Sowohl die Arachidonsäure selbst, als auch die Metabolite der Enzyme Cyclooxygenase und Lipoxygenase, wie PGE₂ und 12-

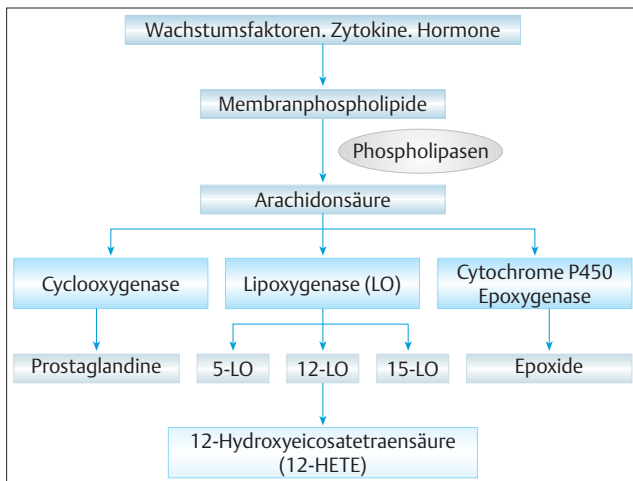


Abb. 1 Arachidonsäurestoffwechsel (30).

HETE (12-Hydroxyeicosatetraoic Säure) haben eine entdifferenzierende Wirkung auf das Mammagewebe. Sie fördern zudem die Metastasierung. PGE₂, als Produkt der Cyclooxygenase, stimuliert die Genexpression der Aromatase im Fettgewebe der Mamma, wodurch die intramammäre Östrogenproduktion ansteigt. Außerdem fördert es die Bildung von cAMP. Eine verstärkte Expression des Isoenzym Cyclooxygenase 2 geht klinisch mit einer schlechten Prognose einher (4).

Die Metabolite der Lipoxygenase stimulieren u. a. die Proteinkinase C und die Onkogene c-fos und ras. Zusätzlich besitzen sie einen mitogenen und chemotaktischen Effekt. Sowohl PGE₂, als auch 12-HETE wurden beim stark metastasierenden Mammakarzinom in hoher Konzentration nachgewiesen (29, 30).

In der Zellkultur mit Mammaepithelien lässt sich durch Zugabe von EGF eine dosisabhängige Steigerung lipoxygenase-abhängiger Metabolite erzeugen. Diese Metabolite fördern die hämatogene Metastasierung und sie hemmen die Apoptose.

Auch aus der Linolensäure und ihren Metaboliten, die ebenfalls aus der Zellmembran hydrolysiert wird, können unter enzymatischer Einwirkung der Lipoxygenase mitosefördernde Substanzen entstehen. Die Metabolite der Linolensäure potenzieren die EGF-Wirkung. Im Gegensatz zu normalen Mammazellen ist der intrazelluläre Gehalt an Lipoxygenase in Mammakarzinomzellen erhöht und die Aktivität gesteigert (29, 30).

kurzgefasst: Die Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels haben eine entdifferenzierende Wirkung auf Mammaepithelien. Sie fördern die Metastasierung des Mammakarzinoms.

Jodlactonbildung

Die antiproliferative Wirkung von Jod wurde erstmals an der Struma nachgewiesen. In der Schilddrüse werden nicht nur die Tyrosylreste des Thyreoglobulins jodiert, sondern auch von der Zellmembran abstammende mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Die synthetisierten Jodlipide, auch Jodlactone genannt, bestehen aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie der Arachidonsäure, der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure, die bei der

Jodierung eine Sättigungscharakteristik zeigen. Das Delta-Jodlacton der Arachidonsäure hemmt spezifisch den EGF-Rezeptor, wodurch der durch EGF und TGF- α induzierte Arachidonsäurestoffwechsel unterbunden wird. Hierdurch wird die Strumabildung unterdrückt. Bei bereits bestehender Struma kann das Delta-Jodlacton die Involution induzieren. Weder die Arachidonsäure für sich alleine noch andere Jodlactone haben diesen antiproliferativen Effekt. Das Delta-Jodlacton der Eicosapentaensäure ist bereits im nanomolaren Bereich antiproliferativ wirksam (6–9, 17, 18, 33, 34).

Die Synthese von Delta-Jodlacton aus Arachidonsäure, Jod und H₂O₂ wird mit Hilfe der Peroxidasen katalysiert. Die Jodlactonbildung ist dabei nicht nur auf die Schilddrüse beschränkt, sondern kann in allen Organen, die über Peroxidasen verfügen, vollzogen werden. In der Mamma kann die Laktoperoxidase die Jodlactonbildung katalysieren. Dieses Enzym wird laborchemisch bei der Herstellung der Jodlactone benützt (41).

kurzgefasst: Jodlactone hemmen spezifisch den EGF-Rezeptor.

Thyreoidaler und extrathyreoidaler Natrium/Jodid-Symporter

Für eine nennenswerte Jodaufnahme in die Zelle ist das membranständige Transportprotein, der Natrium/Jodid-Symporter (NIS) erforderlich. Seit der Klonierung des NIS wurde es in vielen Organen, darunter auch in der Mamma nachgewiesen. Die hormonelle Regulation des NIS ist unterschiedlich. In der Schilddrüse wird der NIS durch die cAMP abhängige TSH-Stimulation synthetisiert. In der Mamma unterliegt die Synthese des NIS dosisabhängig dem Prolaktin und dem Oxytocin. Der NIS kann Jod bis zu einem Konzentrationsgefälle von 25:1 intrazellulär konzentrieren. Deshalb ist die Jodkonzentration in der Muttermilch ca. 50fach höher als im Serum (26).

Über den NIS ist die Mamma ähnlich wie die Schilddrüse in der Lage, Jod aufzunehmen und mittels Laktoperoxidase zu organifizieren und in die Tyrosylreste des Kaseins einzufügen. Dies scheint der Grund dafür zu sein, dass nach Schwangerschaft und Stillzeit, d.h. in einem Zeitraum mit vermehrter Jodaufnahme und Organifizierung, sich die Beschwerden einer mastopathisch veränderten Brust bessern. Die extrathyreoidalen Peroxidasen, die Lakto-, die Myelo- und die eosinophile Peroxidase dienen auch in anderen Organen der Organifizierung, mit wahrscheinlich ähnlicher antiproliferativer Funktion (41).

Die Jodaufnahme in die Mamma über den NIS ist nicht vom Stillen abhängig. Eine aktive Jodspeicherung wurde bei der Mastitis, bei der proliferierenden Mastopathie und beim Mammakarzinom nachgewiesen. So ist die Jodspeicherung charakteristisch für receptorpositive Mammakarzinomzellen.

In einer kleineren Untersuchung konnte bei 87% der invasiven Mammakarzinome und bei 83% der duktaalen Karzinome in situ der NIS sowohl an der Zellmembran als auch intrazellulär nachgewiesen werden. Histologisch unauffälliges Mammagewebe aus Reduktionsplastiken verfügt über keinen NIS. (40).

Der NIS kann zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken genutzt werden. In der Diagnostik von Schilddrüsenkarzinomen lassen sich mit dem NIS sowohl postoperative Tumorreste als auch Fernmetastasen nachweisen. Die Radiojodtherapie nutzt ebenfalls den NIS als Radiojodtransporter (38).

kurzgefasst: Über den NIS ist die Mamma in der Lage Jod aufzunehmen und zu konzentrieren.

Induktion des NIS in Karzinomgewebe

Die Ausbildung des NIS kann medikamentös mit Retinoiden, Vitamin A Abkömmlingen, induziert werden. Die 13-cis-Retinolensäure wird zur Induktion des NIS beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom angewendet. Beim rezeptorpositiven Mammakarzinom wird die all-trans-Retinolensäure zur NIS-Induktion angewendet (25,35).

kurzgefasst: Retinoide werden zur Induktion des NIS angewendet.

Fazit

Eine aus Meeresfrüchten betonte Ernährungsweise bietet durch die Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Jod eine diätetische Grundlage für die Jodlactonbildung. Dies könnte der Grund für die niedrige Inzidenz an Mammakarzinomen in Japan sein.

Jodlactone können laborchemisch synthetisiert werden. Ihr therapeutischer Einsatz bei der Struma wurde mit Erfolg getestet. Eine mögliche Anwendung bei der proliferierenden Mastopathie und beim Mammakarzinom wäre pathophysiologisch denkbar.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Adamopoulos D, Vassilaros S, Kapolla N, Papadiamatis J, Georgiakodis F, Michalakis A. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy. *Cancer* 1986; 57: 125–128
- 2 Aquino TI, Eskin BA. Rat breast structure in altered iodine metabolism. *Arch Path* 1972; 94: 280–285
- 3 Boccardo F, Marengi C, Ghione G, Pepe A, Rubagotti A. Intracystic epidermal growth factor level is predictive of breast cancer risk in women with gross cystic disease of the breast. *Int J Cancer* 2001; 95: 260–265
- 4 Denkert C, Winzer KJ, Müller BM et al. Elevated Expression of Cyclooxygenase-2 Is a Negative Prognostic Factor for Disease Free Survival and Overall Survival in Patients with Breast Carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2978–2987
- 5 Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002; 41 (Suppl 1): 65–83
- 6 Dugrillon A, Bechtner G, Uedelhoven WM, Weber PC, Gartner R. Evidence that an iodolactone mediates the inhibitory effect of iodide on thyroid cell proliferation but not on adenosine 3', 5'-monophosphate formation. *Endocrinology* 1990; 127: 337–343
- 7 Dugrillon A, Gärtner R. δ -Iodolactones decrease epidermal growth factor-induced proliferation and inositol-1,4,5-trisphosphate generation in porcine thyroid follicles – a possible mechanism of growth inhibition by iodide. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 735–743
- 8 Dugrillon A, Gärtner R. The role of Iodine and Thyroid Cell Growth. *Thyroidology* 1992; 4: 31–36
- 9 Dugrillon A, Uedelhoven WM, Pisarev MA, Bechtner G, Gartner R. Identification of delta-iodolactone in iodide treated human goiter and its inhibi-

- tory effect on proliferation of human thyroid follicles. *Horm Metab Res* 1994; 26: 465–469
- 10 Eskin BA, Parker FJ, Bassett JG, George DL. Human breast uptake of radioactive iodine. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 398–402
- 11 Eskin BA, Grotkowski CE, Connolly CP, Ghent WR. Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49: 9–19
- 12 Eskin BA, Shuman R, Krouse T, Merion J. Rat mammary gland atypia produced by iodine blockade with perchlorate. *Cancer Research* 1975; 35: 2332–2339
- 13 Eskin BA. Iodine metabolism and breast cancer. *Trans Ny Acad Sci* 1970; 32: 911–947
- 14 Funahashi H, Imai T, Mase T et al. Seaweed prevents Breast cancer? *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 483–487
- 15 Funahashi H, Imai T, Tanaka Y et al. Suppressive effect of iodine on DMBA-induced breast tumor growth in the rat. *J Surg Oncol* 1996; 61: 209–213
- 16 Funahashi H, Imai T, Tanaka Y et al. Wakeame seaweed suppresses the proliferation of 7,12-Dimethylbenz(a)-anthracene-induced mammary tumors in rats. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 922–927
- 17 Gärtner R, Dugrillon A, Bechtner G. Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 47–51
- 18 Gärtner R, Dugrillon A. Vom Jodmangel zur Struma. *Internist* 1998; 39: 566–573
- 19 Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP. Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Can J Surg* 1993; 36: 453–460
- 20 Giani C, Fierabracci P, Bonacci R et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: Relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 990–994
- 21 Hammami MM, Bakheet S. Radioiodine breast uptake in non-breastfeeding women: clinical and scintigraphic characteristics. *J Nucl Med* 1996; 37: 26–31
- 22 Hill P, Wynder EL. Comparison of mammary adipose fatty acid composition in Japanese and American breast cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 407–410
- 23 Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, Trichtler D. Fish consumption and breast cancer: An ecological study. *Nutr Cancer* 1989; 12: 61–68
- 24 Klijn JGM, Berns PMJJ, Schmitz PIM, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: A Review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992; 13: 3–17
- 25 Kogai T, Schultz JJ, Johnson LS, Huang M, Brent GA. Retinoic acid induces sodium-iodide symporter gene expression and radioiodide uptake in the MCF-7 breast cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8519–8524
- 26 Köhrle J. Der Natrium-Iodid-Symporter NIS: Funktion, Regulation und klinische Relevanz. *Z Ärztl Fortbild Qual Sich* 1999; 93 (Suppl 1): 17–22
- 27 Koifam S, Koifam RJ. Breast cancer among Ashkenazi Jewish women in Sao Paulo and Porto Alegre, Brazil. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 270–275
- 28 Lichtenstein P, Holm VN, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the Causation of cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85
- 29 Natarajan R, Esworthy R, Bai W, Gu JL, Wilczynski S, Nadler J. Increased 12-lipoxygenase expression in breast cancer tissues and cells: Regulation by epidermal growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1790–1798
- 30 Natarajan R, Nadler J. Role of lipoxygenases in breast cancer. *Front Biosci* 1998; 3: E81–88
- 31 Nienhaus A, Hensel N, Roscher G et al. Hormonelle, medizinische und lebensstilbedingte Faktoren und Brustkrebs. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 242–249
- 32 Normanno N, Ciardiello F. EGF-related peptides in the pathophysiology of the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2: 143–151
- 33 Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891–903
- 34 Pisarev MA, Krawiec L, Juvenal GJ et al. Studies on the goiter inhibiting action of iodolactones. *Eur J Pharmacol* 1994; 158: 33–37
- 35 Simon D, Koehrl J, Reiners Ch et al. Redifferentiation therapy with retinoids: Therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998; 22: 569–574
- 36 Smyth PPA, Smith DF, McDermott EWM, Murray MJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 937–941
- 37 Spitzer E, Zschesche W, Binas B, Grosse R, Erdmann B. EGF and TGF alpha modulate structural and functional differentiation of the mammary gland from pregnant mice in vitro: Possible role of the arachidonic acid pathway. *J Cell Biochem* 1995; 57: 495–508
- 38 Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, Vile RG, Morris JC. The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3327–3335
- 39 Strum JM. Effect of iodine-deficiency on rat mammary gland. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1979; 30: 209–220
- 40 Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med* 2000; 6: 871–878
- 41 Turk J, Henderson WR, Klebanoff SJ, Hubbard WC. Iodination of arachidonic acid mediated by eosinophil peroxidase, myeloperoxidase and lactoperoxidase. *Biochim Biophys Acta* 1983; 751: 189–200

