Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL

Mammakarzinome

18. Auflage 2021

I. Bauerfeind (Hg.)
Editorial Board:
D. di Goia, N. Harbeck,
S. Pigorsch, C. Salat

ZUCKSCHWERDT

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Mammakarzinome

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Mammakarzinome

Bandherausgeber:
Dr. med. Ingo Bauerfeind
Frauenklinik
Klinikum Landshut GmbH
Robert-Koch-Straße 1
D-84034 Landshut

Editorial Board:
PD Dr. med. D. di Goia, Prof. Dr. med. N. Harbeck
Dr. med. S. Pigorsch, Prof. Dr. med. C. Salat

18. überarbeitete Auflage 2021

Herausgeber:
Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 4400-522 38
Telefax (089) 4400-547 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de

Zuckschwerdt Verlag
München

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

- Endokrine Tumoren
- Ernährung in der Onkologie
- Gastrointestinale Tumoren
- Hirntumoren und spinale Tumoren
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
- Kopf-Hals-Malignome
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Maligne Melanome
- Maligne Ovarialtumoren
- Malignome des Corpus uteri
- Mammakarzinome
- Multiples Myelom
- Psychoonkologie
  Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
- Urogenitale Tumoren
- Vulvakarzinom
- Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
http://www.krebsinfo.de

Impressum

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliografische Daten sind unter http://dnb.d-nb.de abrufbar.

ISBN 978-3-86371-374-4

© **2021 W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München**
Alle Rechte vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Umschlagabbildung:
© Axel Kock – stock.adobe.com

Wichtiger Hinweis:
Autoren und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass dieses Buch dem Wissensstand bei seiner Fertigstellung entspricht. Für diagnostische oder therapeutische Empfehlungen sowie Angaben zu Dosierungen und Applikationsformen kann dennoch keine Gewähr übernommen werden. Die Nutzer dieses Buches haben Indikationen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie zur Wahl des Vorgehens für jeden Einzelfall selbst abzuwägen. Sie sind zu sorgfältiger Prüfung von Herstellerinformationen (z. B. Beipackzettel) und zur Konsultation von Spezialisten angehalten. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr. Autoren und Verlag bitten alle Nutzer, ihnen auffallende Ungenauigkeiten mitzuteilen. Eine Haftung der Autoren, des Verlages oder ihrer Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Sollte diese Publikation Links auf Websites Dritter enthalten, übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.

Warenzeichen werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Leserinnen und Leser,

das CCC München bündelt die Expertise der LMU München und TU München sowie des Tumorzentrums in der onkologischen Patientenversorgung und Forschung.
Das Tumorzentrum München (TZM) hat sich hierbei als modernes interdisziplinäres und vor allen Dingen interinstitutionelles Netzwerk aus den Unikliniken, allen anderen Klinika und Krankenhäusern und niedergelassenen Praxen aus der Münchner Umgebung bis z. B. nach Landshut, Ulm und Augsburg etabliert. Hierbei wird durch die kontinuierliche Auseinandersetzung mit dem klinisch-wissenschaftlichen Fortschritt dessen praktische Umsetzung durch die Projektgruppen (PG) gewährleistet. Das Ergebnis dieser Arbeit sind die Handlungsempfehlungen in sogenannten Blauen Manualen.

Das Tempo der Zunahme an diagnostischen Möglichkeiten, die Fülle an Studienergebnissen und den damit verbundenen Therapieoptionen beim Mammakarzinom ist atemberaubend. Deshalb ist es richtig und wichtig, dass der Rhythmus der zweijährigen Aktualisierung des Manuals Mammakarzinome mit der nun schon 18. Auflage dieser Entwicklung Rechnung trägt.

Die erneute Bereitschaft der Mitglieder, ausschließlich ehrenamtlich die vorliegende 18. Auflage zusammenzustellen und dafür unbezahlte Freizeit zu investieren, ist nicht bemerkenswert, sondern überaus dankenswert und eigentlich „unfassbar groß".
Das Manual ist und bleibt trotz aller existierenden neuen und schnellen Medien als lesbare Empfehlungen in traditioneller Buchform enorm beliebt. Das Manual lebt von seiner Aktualität und von der großen medizinischen Erfahrung der einzelnen Projektgruppenmitglieder, welche die Datenlage nicht ersetzen, aber dennoch sinnvoll diskutieren kann.
Über das mit dem TZM assoziierte Tumorregister kann die überdurchschnittliche Behandlungsqualität im TZM-Gebiet, und zwar nicht nur im Vergleich zu nationalen, sondern auch internationalen Benchmarks, für alle sichtbar dargestellt werden.

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken:
- bei allen Autoren und dem Vorstand der Projektgruppe für die großartige Leistung und Einhaltung der Terminvorgaben,
- bei Herrn Meidenbauer und Frau Metz vom Zuckschwerdt Verlag,
- insbesondere bei Sponsoren und der pharmazeutischen Industrie unter strenger Berücksichtigung der entsprechenden gesetzlichen Vorgaben,
- bei Frau Bekcan vom TZM, die uns bei den virtuellen Sitzungen so hervorragend geholfen hat, und vor allem
- bei Frau Margit Hübner, die mich bei allen administrativen Arbeiten rund um die Projektgruppe, Sitzungen und Mailings immens unterstützt hat.

Auch die Coronaepidemie konnte das neue Manual nicht stoppen. Virtuelle Meetings, sei es als Projektgruppensitzung, sei es als Treffen zur Bearbeitung der Kapitel, haben uns allen gezeigt, wie wir alle auch virtuell reelle Leistungen vollbringen können. Und so ist es kein Wunder, dass die erste Präsenzveranstaltung im Juli 2021 deutlich schwächer besucht war als vor der Krise, denn was zunächst widersinnig anmutet, zeigt sich jetzt deutlich: Wir haben uns noch mehr optimiert. Ein Präsenzmeeting bedeutet, den Tagesablauf vom Morgen an optimal zu planen, es besteht wenig Spielraum für zeitliche Improvisationen. Operationen, Gespräche, überhaupt unsere Patientinnen sind nicht zu 100 % zu planen, es kann

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

immer etwas sein, das es uns unmöglich macht, pünktlich oder überhaupt zur PG-Sitzung zu kommen. Virtuelle Meetings jedoch „gehen immer". Man kann sich, egal wo man ist, einloggen, man muss nicht durch den Verkehrsstau der Großstadt, selbst die Klimafreundlichkeit der webbasierten Zusammenkunft im Vergleich zur Anreise mit dem Kfz wurde als Argument benannt.
Auch wenn ich fest davon überzeugt bin, dass das reale menschliche Treffen, der Handschlag und die Umarmung zur Begrüßung, das sich „informelle" Austauschen über den Augen-(Blick-)kontakt und die lebendigere Live-Diskussion durch keine virtuelle Daseinsform ersetzt werden können, müssen diese neuen Entwicklungen erkannt, umgesetzt und in unsere Abläufe integriert werden, damit die PG und ihre Arbeit weiterhin jung und frisch bleiben kann.

Die Projektgruppe Mamma wurde 1980 gegründet. Die Leitung übernahm für 25 Jahre Prof. Hans-Jörg Sauer aus der Medizinischen Klinik 3 in Großhadern. Nach seiner Emeritierung führte Prof. Wolfgang Janni, damals Unifrauenklinik Maistraße, die Projektgruppe für drei Jahre. Nachdem er als Direktor der Universitätsfrauenklinik nach Düsseldorf berufen worden war, wurde ich 2008, trotz meines Wechsels an das Klinikum Landshut, als Leiter der Projektgruppe gewählt. Nach 13 wunderbaren Jahren habe ich mich nun dazu entschlossen, dass es der richtige Moment ist, mein Amt zur Verfügung zu stellen. Ich tue dies gerne. Es wird Zeit, dass die „Jüngeren" die Arbeit in der Projektgruppe weiterführen und entwickeln (sollen). Dazu wünsche ich der Projektgruppe alles Gute.
Es hat wirklich immer Spaß gemacht.

Dr. I. Bauerfeind
Leiter der Projektgruppe Mamma

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Inhalt

Epidemiologie
S. Schrodi, J. Engel, G. Schubert-Fritschle *1*

Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten 1
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf 2
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) 2
Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet 12

Mammakarzinom-Prävention
M. Schneider, O. Dathe, N. Ditsch, C. Höß, G. Schaller, ... *15*

Zielgruppen für die Mammakarzinom-Prävention und Risikocharakterisierung 16
Ernährung und Mammakarzinom-Risiko 17
Nahrungsbestandteile 19
Hyperinsulinämie/IGF-1 25
Alkohol 25
Nikotinabusus 26
Vitamin-D-Defizienz 27
Hormonelle Kontrazeption 30
Hormonersatztherapie 31
Sport und körperliche Aktivität 32
Operative Prävention: Risikoreduzierende Mastektomie und Ovarektomie 34
Medikamentöse Prävention 34
Tamoxifen 35
Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM): Raloxifen 35
Aromatase-Hemmstoffe 35
Bisphosphonate und RANK-Ligand 36
Sekundäre Prävention 38
Zusammenfassung 38

Bildgebende und interventionelle Diagnostik
K. Hellerhoff, J. C. de Waal, C. Difliff, C. Perlet, S. Grandl *47*

Brustkrebsfrüherkennung 47
Deutsches Mammografie-Screening-Programm 47
Screening-Effektivität und Mortalitätsreduktion 48
Potenzielle Nebenwirkungen von Screening und Früherkennung 51
Screening bei Hochrisiko 53
Mammografie 58
Tomosynthese 60
Anwendung künstlicher Intelligenz (KI) in der Digitalen Vollfeldmammografie und Tomosynthese (Geras 2019) 61
Kontrastmittelgestützte Mammografie 62
Galaktografie 63
Dokumentation und Qualitätssicherung 63
Mammasonografie 64
Technische Weiterentwicklungen 65
Duktussonografie 66

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Präparatsonografie ... 66
Sonografie der Axilla ... 66
Magnetresonanztomografie (MRT) ... 66
PET/CT ... 69
Minimalinvasive Diagnostik ... 70
Wahl der Lokalisationsmethode ... 71
Wahl der Interventionsmethode ... 71
Treffsicherheit und Verlässlichkeit ... 72
Markierungsclips ... 74
Präoperative Lokalisation ... 74
Sonderfälle ... 77
Diagnostik bei sezernierender Mamille ... 77
Morbus Paget ... 79

Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma
F. Wehweck, M. Beer, D. Mayr, E. Schmoeckel, R. Würstlein ... *93*

Histopathologische Klassifikation und Graduierung ... 94
Benigne epitheliale Proliferationen und Vorläuferläsionen ... 94
Papilläre Neoplasien ... 97
Empfehlungen zum weiteren Vorgehen bei ADH, LN, FEA und Papillomen im Update der S3-Leitlinie ... 100
Duktales Carcinoma in situ (intraduktales Karzinom, duktale intraepitheliale Neoplasie) ... 100
Invasive Karzinome ... 103
Residualtumor(R)-Klassifikation und Sicherheitsabstände ... 109
Peritumorale Lymphgefäßinvasion ... 110
Besonderheiten bei Stanz- und Vakuumbiopsien ... 111
Bearbeitung von Operationspräparaten ... 112
Voraussetzungen ... 112
Schnellschnittuntersuchung ... 113
Tumorexzisionsbiopsien und Segmentexzidate ... 113
Mastektomiepräparate ... 114
Lymphknoten ... 114
Zusatzuntersuchungen ... 118
Hormonrezeptorbestimmung und humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) ... 118
Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 ... 122
Molekulare Typisierung invasiver Mammakarzinome ... 122
Molekulargenetische Typisierung mittels Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna® ... 124
Archivierung ... 128
pTNM-Klassifikation ... 128
pT-Klassifikation ... 128
pN-Klassifikation ... 129
pM-Klassifikation ... 132
Resektionsstatus ... 132

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

In-situ-Karzinome
F. Hagemann, E. Bensmann, M. Kolben, M. Pazos, P. Schaffer *142*
Duktales Carcinoma in situ (DCIS) 143
Histopathologie 143
Ausbreitungsmuster 143
Okkulte Invasion 143
Diagnostik 143
Risikogruppen 144
Operative Therapie 146
Prognosefaktoren für ein Lokalrezidiv 150
Adjuvante Systemtherapie beim DCIS 152
Rezidive beim DCIS: Prognose und Therapie 152
Nachsorge 152
Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) 153
Therapie 153

Prognostische und prädiktive Faktoren
T. Degenhardt, F. Ebner, N. Harbeck, G. Schaller *157*
Östrogen-/Progesteronrezeptor 158
HER2 159
Ki-67 160
Die pathologische komplette Remission (pCR) 161
Genexpressionsanalysen 161
EndoPredict® (EPclin) 162
MammaPrint® 163
Oncotype DX® 164
Prosigna® (PAM50, ROR) 165
uPA, PAI-1 165
PD-1, PD-L1 166
Präzisionsmedizin – Mutationsanalysen beim Mammakarzinom 166
BRCA1/2-Mutationen als prognostischer und prädiktiver Faktor 166
PIK3CA 167
Serologische Tumormarker/Liquid Biopsy 167
Tumormarker 167
Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) – Ausblick 167
Androgenrezeptor – Ausblick 168
Frei zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) – Ausblick 169
Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark und zirkulierende Tumorzellen im Blut – Ausblick 170
Ausblick 171

Das hereditäre Mammakarzinom
A. Hester, N. Ditsch, S. Grill, S. Keim *180*
Routinediagnostik und Validierung/Identifizierung weiterer Risikogene 180
Mutationen in hoch penetranten Genen (monogener Erbgang) 182
BRCA – Struktur und Funktion 184
Sonderfall TP53 186
Mutationen und Varianten in moderat penetranten/niedrig penetranten Genen 187

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Das Mammakarzinom des Mannes ... 190
Assoziierte Karzinome ... 191
Interdisziplinäre Beratung, Risikofeststellung und Betreuung ... 192
Umsetzung der Konsequenzen der Gen-Testung ... 193
Besondere Fragestellungen bei Mutationsträgerinnen ... 194
Kontrazeption ... 194
Infertilität und Kinderwunsch ... 195
Hormonersatztherapie ... 196
Psychoonkologische Betreuung ... 197
Prävention bei familiärem Mammakarzinom ... 198
Primäre Prävention (Reduktion des Erkrankungsrisikos) ... 198
Sekundäre Prävention (Früherkennung) ... 201
Tertiäre Prävention (Begrenzung von Krankheitsfolgen) ... 203

Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzinom
D. Dian, C. Anthuber, B. Baier, N. Ditsch, F. Ebner, P. Geiger, F. Hagemann, C. Hagen, I. Himsl, C. Kern, M. Kolben, C. Luczak, M. Mosner, T. Schenck, G. Schmidt, C. Scholz, M. Schwoerer, F. von Spiegel, E. Weiß, C. Wolf ... *216*

Operationsverfahren ... 216
Brusterhaltende Therapie (BET) ... 217
Behandlung bei Fernmetastasierung ... 218
Resektion nicht palpabler Gewebeveränderungen ... 219
Mastektomie ... 219
Interventionen der Axilla ... 220
Axilläre Lymphonodektomie (ALND) ... 221
OP-Planung bei primärer systemischer Chemotherapie ... 224
Rekonstruktionsverfahren der Brust ... 225
Rekonstruktion mit Expander- und Silikonimplantaten ... 225
Rekonstruktion mit Gewebetransfer ... 228
Autologe Fetttransplantation ... 229
Zeitwahl ... 230

Radioonkologische Behandlung
K. J. Borm, I. Bauerfeind, H. Lindner, A. Lück, M. Pazos, S. U. Pigorsch, M. Riepl, B. Rosskopf, P. Schaffer, S. Schönecker ... *238*

Adjuvante Radiotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms ... 238
Grundlagen der Bestrahlungstechnik ... 238
Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation ... 241
Rationale der Radiotherapie ... 241
Fraktionierung ... 243
Dosisaufsättigung des Tumorbettes ... 244
PBI: Partial Breast Irradiation – partielle Brustbestrahlung ... 246
Strahlentherapie nach modifiziert radikaler Mastektomie (PMRT) ... 248
Strahlentherapie nach Rekonstruktion ... 250
Strahlentherapie der regionären Lymphknoten ... 250
Indikation zur Radiotherapie nach primär systemischer Therapie (PST) ... 255

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Zeitliche Abstimmung zwischen Operation, Strahlentherapie und adjuvanter systemischer Therapie ... 256
Akut- und Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie ... 257

Medikamentöse Systemtherapie des frühen Mammakarzinoms
C. Scholz, V. Aivazova-Fuchs, C. Anthuber, M. Braun, C. Hanusch, N. Harbeck, S. Hasmüller, G. Michl, C. Salat, D. Sattler, M. Schwoerer, C. Wolf ... *264*

Einleitung ... 264
Allgemeine Aspekte der neoadjuvanten Therapie bzw. Primär Systemischen Therapie (PST) ... 265
Ziele und Vorteile ... 265
Prädiktive Faktoren für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) und eines negativen Nodalstatus ... 266
Fertilitätserhalt bei jungen Frauen ... 266
Endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms ... 267
Definitionen ... 267
Indikationsstellung ... 268
Beginn und Dauer der endokrinen Therapie ... 268
Endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ... 268
Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen ... 270
Stellenwert der PARP-Inhibition in der Adjuvanz ... 272
Primäre endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms ... 272
Entscheidungskriterien für erweiterte Adjuvanz ... 274
Kurze präoperative endokrine Therapie zur Bestimmung des endokrinen Ansprechens und zur tumorbiologischen Risikostratifizierung ... 274
Chemotherapie ... 275
Indikationsstellung ... 275
Beginn und Dauer einer Chemotherapie ... 276
Substanzen ... 278
Dosisdichte und dosisintensivierte Chemotherapie ... 279
Triple-negatives Mammakarzinom ... 280
Anti-HER2-Therapie ... 282
Trastuzumab ... 282
Pertuzumab ... 283
T-DM1 ... 284
Neratinib ... 284
Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten ... 285

Nachsorge
C. Schindlbeck, O. Dathe, F. Ebner, K. Gutschow, R. Haidinger, S. Hecken, C. Scholz, H. Sommer, V. v. Bodungen, J. de Waal ... *293*

Einleitung ... 293
Ziele der strukturierten Nachsorge ... 293
Nachsorgeleitlinien ... 294
Nachsorge hinsichtlich Lokalrezidiv ... 297
Nachsorge nach Strahlentherapie ... 298
Risikoadaptierte Nachsorge ... 299
Intensivierte Nachsorge ... 301

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Metastasensuche – apparative Diagnostik ... 303
Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) ... 303
Tumormarker ... 303
Zirkulierende Tumorzellen/Liquid Biopsy/cell-free DNA ... 304
Bedeutung von Bewegung und Sport in der Nachsorge ... 305
Ernährung in der Tumornachsorge ... 305
Aufklärungsgespräch ... 307
Nachsorgekalender ... 308
Digitale Anwendungen (Apps) in der Nachsorge ... 309

Physikalisch-therapeutische Maßnahmen und Rehabilitation
C. Jakob-Ertel, I. Bauerfeind ... *313*

Physikalisch-therapeutische Maßnahmen in der postoperativen Phase ... 313
Physikalisch-therapeutische Maßnahmen nach Abschluss der adjuvanten Therapie ... 315
Spezielle Probleme ... 317
Das sekundäre Lymphödem ... 320
Diagnostik ... 321
Therapie ... 322
Heilmittel ... 326
Ergotherapie ... 328
Medizinische Rehabilitation ... 328
Sozialrechtliche Voraussetzungen ... 328
Voraussetzungen für die onkologische Rehabilitation ... 329
Zugangswege zur onkologischen Rehabilitation ... 330
Strukturqualität in der Rehabilitation ... 332
Therapeutische Zielsetzungen in der Rehabilitation ... 332
Besondere Inhalte von Reha-Maßnahmen ... 333
Psychosoziale Rehabilitation ... 334
Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation als Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA) ... 334
Ambulanter Rehabilitationssport nach Krebserkrankungen ... 339

Psychoonkologie in der Therapie des Mammakarzinoms
C. Riedner, H. Falk, K. Härtl, R. Haidinger, A. Hartmann, K. Hermelink ... *343*

Subjektive Krankheitstheorien ... 344
Die „Krebspersönlichkeit" ... 345
Risikofaktor „Stress" ... 345
Indikatoren für psychoonkologischen Behandlungsbedarf ... 347
Verschiedene Screeningverfahren stehen zur Verfügung ... 347
Tumorfatigue (TF) ... 348
Psychoonkologische Interventionen ... 352
Psychoedukative und supportive Ansätze ... 352
Entspannungs- und Visualisierungstechniken ... 353
Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) ... 353
Körperliche Bewegung und Sport ... 354
Psychotherapeutische Interventionen ... 354
Effektivitätsstudien ... 356
Zugänge zur psychoonkologischen Versorgung ... 357

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Mammakarzinom, Körperbild, Sexualität und Partnerschaft ... 357
Sexualität ... 358
Partnerschaft ... 359
Körperbild ... 359
Lösungsansätze ... 359
Kinder sind mitbetroffen ... 360
Palliative Psychoonkologie ... 363
Selbsthilfegruppen – Patientinnenorganisationen – Brustkrebsorganisationen ... 364
Beratungsangebote ... 365
Fachbücher ... 366
Broschüren ... 366

Hormone und Mammakarzinom
C. Höß, H. Budiman ... *372*
Hormone und Mammakarzinom-Risiko ... 372
Hormonale Kontrazeptiva ... 375
Hormonsubstitution ... 377
Unterschiedliche Substanzen ... 379
Zusammenfassung ... 382
Therapieempfehlungen nach Mammakarzinom-Erkrankung ... 383
Kontrazeption ... 383
Fertilitätsprotektion ... 384
Schwangerschaft ... 384
Vasomotorische Beschwerden ... 384
Mammakarzinom-Patientinnen und HRT ... 385
Nicht-hormonelle Maßnahmen bei klimakterischen Beschwerden ... 386
Therapie der urogenitalen Atrophie ... 392

Mammakarzinom und Schwangerschaft
R. Würstlein, M. Burgmann, B. Plattner, C. Kern, S. Keim, A. Hester ... *402*
Schwangerschaftsassoziiertes Mammakarzinom (S-a-M) ... 402
Häufigkeit ... 402
Prognose ... 403
Diagnostik ... 404
Staging ... 404
Lokoregionäre Therapie ... 405
Systemische Therapie ... 406
Palliative Therapie in der Schwangerschaft ... 409
Schwangerschaft nach Therapie eines Mammakarzinoms ... 410
Amenorrhö-Rate nach Systemtherapie ... 411
Fertilitätserhaltende Maßnahmen ... 412
Ovarprotektion durch GnRH-Analoga ... 415
Teratogenes Risiko nach Systemtherapie ... 417
Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose des Mammakarzinoms ... 418
Stillen nach Mammakarzinom ... 419
Kontrazeption während und nach Therapie eines Mammakarzinoms ... 419

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Behandlung von lokoregionären Rezidiven, Oligometastasierung und Fernmetastasen
M. Pazos, B. Baier, J. Ettl, F. Heinemann, P. Schaffer, H. Sommer *427*

Einleitung 427
Therapieoptionen bei lokoregionären Rezidiven 428
Intramammäres Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (IBTR) 430
Thoraxwandrezidiv nach primärer Mastektomie 432
Regionäre Rezidive/Lymphknotenrezidive 433
Lokoregionäre Therapieoptionen bei Fernmetastasen: Oligometastasierung versus Polymetastasierung 434
Knochenmetastasen 436
ZNS-Metastasen und Meningeosis 437
Meningeosis carcinomatosa 438
Haut- und Weichteilmetastasen 439
Lebermetastasen 440

Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
J. Ettl, V. Aivazova-Fuchs, M. Braun, N. Harbeck, S. Hasmüller, A. König, A. K. Krämer, D. Kurz, G. Michl, G. O. Stötzer, R. Würstlein *445*

Therapieführung in Abhängigkeit von der Krankheitsbiologie 447
Endokrin basierte Therapie 448
Anti-endokrin wirksame Medikamente 449
Zielgerichtete Kombinationspartner 451
Endokrin basierte Therapie in Prä- und Postmenopause 456
Anti-HER2-Therapie 457
ZNS-Wirksamkeit der Anti-HER2-Therapie 465
Anti-angiogenetisch wirksame Therapie 466
Zytostatische Therapie 469
Therapieführung 469
Verfügbare Medikamente 471
Besonderheiten beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) 476
Immuntherapie beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom 477
PARP-Inhibitoren beim BRCA-positiven metastasierten Mammakarzinom 479
Therapie mit osteoprotektiven Substanzen 481
Verfügbare Medikamente 481
Therapieführung 482
Gemeinsame Nebenwirkungen von osteoprotektiven Substanzen 483
Spezifische Nebenwirkungen/Toxizitäten von Bisphosphonaten 484
Spezifische Nebenwirkungen/Toxizitäten von RANKL-Inhibitoren 484
Biosimilars 485
Molekulare Tumordiagnostik beim metastasiertem Mammakarzinom 485

Sonderfälle
P. Stadler, I. Bauerfeind, M. Beer, E. Schmoeckel *498*

Prognostisch günstige Formen 501
Mammakarzinom mit medullärem Muster 501
Sekretorisches (juveniles) Karzinom der Brust 501

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prognostisch ungünstige Formen ... 502
Epitheliale Sonderformen der Tumoren der Brust ... 502
Seltene Tumoren der Mamille und M. Paget ... 503
Nichtepitheliale maligne Tumoren der Brust ... 504
Das Mammakarzinom des Mannes ... 506
Ektope Mammakarzinome ... 508

Datenverarbeitung und Rückkopplung durch das klinische Krebsregister
J. Engel, S. Schrodi, G. Schubert-Fritschle ... *512*
Versorgungsbegleitende Datenübermittlung ... 514
Rückkopplung von Ergebnissen ... 515
Arbeiten mit klinikspezifischen Statistiken ... 516
Kooperation mit dem Tumorregister München (TRM) und Zugang über Internet ... 517

Integrative Medizin
D. Paepke, V. Aivazova-Fuchs, O. Dathe, J. Klein, H. Sommer, E. Klein, C. Höß ... *519*
Integrative Medizin ... 520
Komplementärmedizin (CAM) ... 520
Alternativmedizin ... 521
Anwendung integrativer Therapieverfahren ... 521
Homöopathie ... 523
Anthroposophische Medizin ... 527
Mind-Body-Medizin ... 532
Lifestyle ... 534
Anwendung topischer Produkte unter der Strahlentherapie ... 539
Phytotherapeutika in der Onkologie ... 540
Hyperthermie ... 542
Orthomolekulare Medizin ... 544

Stichwortverzeichnis ... 560

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe ... 563

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München
Beratungsstellen des Tumorzentrums München ... 571
Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM ... 572
Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs“ des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ... 573
Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM ... 573
Beratungsstellen zum Thema „Ernährung bei Krebs“ ... 574

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Epidemiologie

S. Schrodi, J. Engel, G. Schubert-Fritschle

Schlagwörter

Inzidenz • Mortalität • Prognosefaktoren • Subtypen • Gesamtüberleben • Relatives Überleben • Zeit bis Progression • Überleben ab Progression

Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten

Neuerkrankungen weltweit

Das Mammakarzinom ist mit 2,26 Millionen jährlichen Neuerkrankungen weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau, ca. 685 000 Frauen sterben jährlich daran (Globocan 2020). Tabelle 1 gibt für das Jahr 2020 einen Überblick über Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich entsprechend den Schätzungen der WHO (Globocan 2020). Anhand der altersstandardisierten Raten (ASR), die einen direkten Vergleich zwischen den einzelnen Ländern ermöglichen, sind deutliche Unterschiede erkennbar, die unter anderem auf unterschiedliche Früherkennungsaktivitäten zurückzuführen sind.

Tabelle 1 Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität (C50) 2020 im internationalen Vergleich.

Land	Inzidenz (ASR)*	Mortalität (ASR)*
Welt	47,8	13,6
Nordafrika	49,6	18,8
Westafrika	41,5	22,3
Südafrika	50,4	15,7
Ostafrika	33,0	17,9
Nordamerika	89,4	12,5
Südamerika	56,4	14,0
Südostasien	41,2	15,0
Australien/Neuseeland	95,5	12,1
Zentral-/Osteuropa	57,1	15,3
Nordeuropa	86,4	13,7
Westeuropa	90,7	15,6

* ASR steht für „age-standardised rate", hier Weltstandard.
Absolute und relative Werte für Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungszusammensetzung der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Um Vergleichbarkeit zu erreichen, werden die Raten daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet und beziehen sich somit auf 100 000 Personen einer definierten Standard-Bevölkerung (z. B. die standardisierte Weltbevölkerung mit einem im Vergleich zu Deutschland höheren Anteil an Personen in den jüngeren Altersgruppen).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Da in Deutschland gegenwärtig noch keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert, können Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene bislang nur geschätzt werden. Die aktuellen Schätzungen liegen derzeit für das Jahr 2016 vor. Das Robert Koch-Institut gibt 68 950 Neuerkrankungsfälle an invasivem Brustkrebs für das Jahr 2016 an, das sind 29,5 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Brustkrebs ist zudem die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (vor dem Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom). Im Jahr 2016 starben insgesamt 18 570 Frauen aufgrund eines Mammakarzinoms. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 17,6 % (Robert Koch-Institut 2019).

epidemiologische Basiszahlen für Deutschland

Einige aktuell verfügbare epidemiologische Basiszahlen für Deutschland sind aus Tabelle 2 zu entnehmen. Die Ergebnisse und Schätzungen beziehen sich ausschließlich auf Frauen und wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Robert Koch-Institut 2019, Tumorregister München 2021).

Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

zeitlicher Verlauf

Im zeitlichen Verlauf betrachtet stieg die Brustkrebsinzidenz in Deutschland seit 1998 stetig an und ist seit 2010 wieder leicht rückläufig (Robert Koch-Institut 2019). Eine Ursache für diesen Rückgang könnte das Mammografie-Screening-Programm sein, das deutschlandweit ab 2005 implementiert wurde. Da mit der Einführung eines solchen Programms zusätzlich zu den auch ohne Screening symptomatisch auftretenden Tumoren viele Karzinome in einem asymptomatischen Stadium entdeckt werden, steigt die Inzidenz zunächst an. In den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dagegen wieder, denn die Tumoren, die zu diesem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, wurden bereits frühzeitig entdeckt. Eine weitere Ursache für den leichten Rückgang könnte in der in den letzten Jahren zurückhaltenderen Anwendung der Hormonersatztherapie liegen. Die Brustkrebs-Mortalitätsrate ist in Deutschland seit Ende der 1990er-Jahre leicht rückläufig, was vor allem auf Verbesserungen bei der systemischen Therapie zurückzuführen ist. Ob das Mammografie-Screening zu einem weiteren Rückgang der Mortalität führt, bleibt abzuwarten (Robert Koch-Institut 2019).

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Einzugsgebiet des TRM

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit seiner Gründung im Jahre 1978 immer wieder vergrößert. Ausgehend von den beiden Universitätsklinika und dem Stadtgebiet München wurde die Dokumentation kontinuierlich auf die umliegenden Landkreise ausgedehnt. Mit dem Bayerischen Krebsregistergesetz (BayKRG, verabschiedet im Jahr 2000) wurde, beginnend mit dem Jahr 2002, die flächendeckende Krebsregistrierung für ganz Bayern beschlossen, was für das TRM eine Ausweitung des Einzugsgebietes von damals 2,6 auf 4,1 Mio. Einwohner zur Folge hatte. Mit der Novellierung des BayKRG im Jahr 2007 gehören der gesamte Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit mittlerweile insgesamt 4,9 Mio. Einwohnern zum Einzugsgebiet des TRM (Tumorregister München 2021). Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der Patientinnen im jeweiligen Einzugsgebiet erreicht und anerkannt (Bray et al. 2017).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Tabelle 2 *Epidemiologische Basiszahlen (ICD-10 C50, inkl. DCO-Fälle*).*

Kennzahlen	Kollektiv	Wert
Neuerkrankungen		
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland [a] (absolut)	2016	68 950
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen [a] (%)	2016	29,5
Rohe Inzidenz (Deutschland [a]) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	165,2
Inzidenz (Deutschland [a]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	112,2
Inzidenz (Deutschland [a]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	82,1
Rohe Inzidenz (TRM [b]) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	156,3
Inzidenz (TRM [b]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	111,1
Inzidenz (TRM [b]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	80,9
Alter		
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland [a]) (Jahre)	2016	64
Medianes Erkrankungsalter (TRM [b]) (Jahre)	2016	66,6
Erkrankungsalter (10 %/90 %-Perzentil***) (TRM [b]) (Jahre)	2016	45,4/84,1
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM [b]) (Jahre)	2016	75,5
Überleben		
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland [a]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2015/2016	79/87
10-Jahres-Überlebensrate (Deutschland [a]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2015/2016	66/82
5-Jahres-Überlebensrate (TRM [b]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	81,2/88,0
10-Jahres-Überlebensrate (TRM [b]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	67,9/79,9
Sterbefälle		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland [a] (absolut)	2016	18 570
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland [a] (%)	2016	17,6
Rohe Mortalität (Deutschland [a]) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	44,5
Mortalitätsrate (Deutschland [a]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	23,4
Mortalitätsrate (Deutschland [a]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	15,8
Rohe Mortalität (TRM [b]) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	47,3
Mortalitätsrate (TRM [b]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	27,0
Mortalitätsrate (TRM [b]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2016	18,2

* DCO: death certificate only – Informationen stammen nur von der Todesbescheinigung.

** ASR steht für „age-standardised rate".

*** Perzentile teilen die Verteilung in Prozent-Segmente auf. 10 % der Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom sind jünger als 45,4 Jahre, 10 % sind älter als 84,1 Jahre.

a Robert Koch-Institut (2019) und Online-Datenbankabfrage (ZfKD 2021).

b Tumorregister München (TRM) (2021).

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Frauen auftreten.

Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen für invasive Karzinome und In-situ-Karzinome jeweils die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und die altersspezifischen Inzidenzen für die Jahrgangskohorten 2010–2019. Die prozentuale Altersverteilung beschreibt die Altersverteilung (hier in Fünfjahresabständen), wie sie sich dem Kliniker im Versorgungsalltag darstellt (Balken). Sie ergibt für alle Patientinnen zusammen eine annähernd symmetrische Verteilung mit einem Mittelwert von 64,3 Jahren, einem Median von 64,4 Jahren und einer Standardabweichung von 14,6 Jahren. Von der Altersverteilung zu unterscheiden ist die altersspezifische Inzidenz, die das Erkrankungsrisiko – jeweils bezogen auf 100 000 Frauen der entsprechenden Altersgruppe – beschreibt (gepunktete Linie).

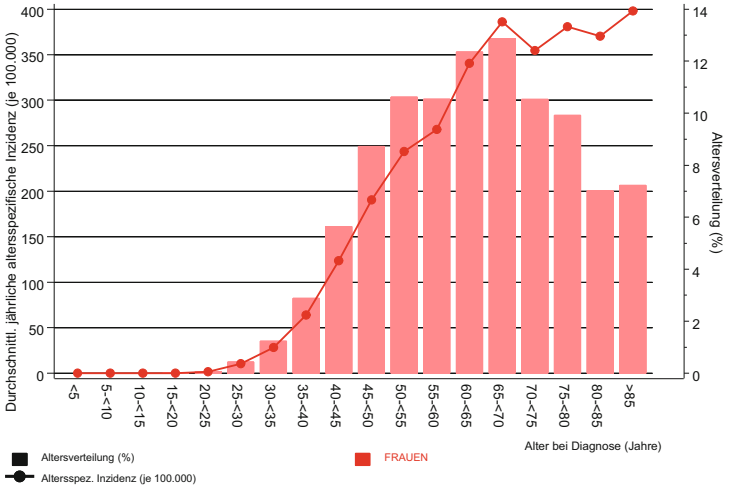


Abbildung 1 Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen für invasive Karzinome 2010–2019 (inkl. DCO-Fälle, n = 74 698).

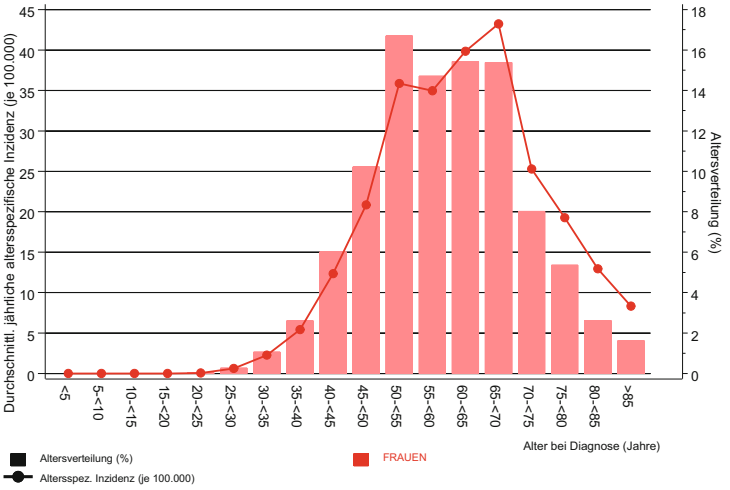


Abbildung 2 Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen für In-situ-Karzinome 2010–2019 (inkl. DCO-Fälle, n = 6992).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Prognosefaktoren

Tabelle 3 gibt einen Überblick über Prognosefaktoren wie Altersmittelwert, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptor-Status, HER2/neu-Status und primäre Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie. Der HER2/neu-Status wurde gemäß der S3-Leitlinie Mammakarzinom als positiv definiert, wenn der IHC-Score 3+ oder der FISH/CISH-Test positiv war (Kreienberg 2012). Die pT-Verteilung ist mit einem Anteil von über 50 % pT1-Tumoren relativ günstig. Auffällig ist, dass die Gruppe der pT1a-Tumoren im Vergleich zu pT1b-Tumoren einen höheren Anteil rezeptornegativer und HER2/neu-positiver Befunde aufweist. Vonseiten der Bildgebung erscheint dies erklärbar, da sich bei pT1a-Tumoren im Vergleich zu Tumoren ab pT1b ein höherer Anteil an Karzinomen findet, die durch polymorphen Mikrokalk (zum Teil auch innerhalb von DCIS-Arealen) entdeckt werden. Die Zeitdauer für das Tumorwachstum von pT1 bis pT4 dürfte über die Differenz der Altersmittelwerte zum Ausdruck kommen.

molekulare Subtypen

Die Empfehlungen für die systemische Therapie beim Mammakarzinom richten sich zunehmend nach den molekularen Subtypen. Da es nicht immer möglich ist, diese per Genexpressionsanalysen zu bestimmen, werden sie näherungsweise mittels immunhistochemischer Surrogatparameter (Hormonrezeptor-Status, HER2-Status, Ki-67 bzw. Grading bei fehlendem Ki-67) unterschieden (Coates et al. 2015, Goldhirsch et al. 2011). In Tabelle 4 finden sich die Verteilungen der pT-, pN- und M-Kategorien für die einzelnen Subtypen. Der Luminal-B-like–(HER2–)Typ ist mit 55,4 % am häufigsten, gefolgt vom Luminal-A-like-Typ mit 22,0 %. Triple-negative Karzinome kommen hingegen nur in 9,4 % der Fälle vor. Die Prognose ist erwartungsgemäß bei Luminal-A-like-Tumoren am besten, mit 71,2 % pT1-Tumoren, 24,0 % befallenen Lymphknoten und 6 % Fernmetastasen, im Vergleich etwa zur HER2+ Non-luminal-Gruppe mit 48,5 % pT1, 30,9 % pN+ und 12,0 % M1-Karzinomen. Auffällig ist der etwas geringere Anteil befallener Lymphknoten bei triple-negativen Tumoren im Vergleich zu Luminal-B-like-Tumoren.

Tabelle 3 Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie für die Jahrgangskohorten 2015–2019 (n = 15 127).

	pT-Kategorie %	Alter (Mittelwert) Jahre	pN positiv %	G3 %	Rezeptor-negativ %	HER2/neu-positiv %	Primär M1 %
pTis	12,6	59,8	0	–	17,8	28,1	0
pT1	53,2	62,8	17,1	10,4	5,0	5,6	0,5
pT1a	3,7	60,5	5,9	8,0	10,2	13,2	0,5
pT1b	14,7	62,0	9,2	6,4	4,3	5,3	0,4
pT1c	34,9	63,4	21,6	12,3	4,7	4,9	0,6
pT2	27,7	66,5	41,7	25,0	8,1	7,6	2,5
pT3	3,8	68,5	67,6	25,7	11,4	7,7	8,6
pT4	2,7	76,9	76,3	43,9	14,5	11,7	24,3
Gesamt	**100,0**	**64,1**	**26,9**	**16,7**	**7,8**	**6,8**	**1,9**

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Tabelle 4 Verteilung pT/pN/M für molekulare Subtypen (invasive Karzinome, Jahrgangskohorten 2016–2019, n = 18 711).*

	Luminal-A-like	Luminal-B-like (HER2–)	Luminal-B-like (HER2+)	HER2+ non-luminal	Triple-negativ
pT1	70,6	54,1	53,9	54,2	45,2
pT2	24,2	37,5	36,7	33,3	40,3
pT3	3,5	4,7	4,8	5,4	8,1
pT4	1,7	3,7	4,5	7,1	6,4
pN0	73,8	62,0	71,5	76,8	73,9
pN+	22,9	34,9	26,9	20,7	24,1
pNX	3,3	3,1	1,6	2,5	2,0
M0	95,1	91,4	88,9	87,7	92,4
M1	4,9	8,6	11,1	12,3	7,6
Gesamt	**36,2**	**41,5**	**9,2**	**3,9**	**9,2**

* Definition der Subtypen adaptiert nach Goldhirsch et al. 2011, Coates et al. 2015.

Survival-Analysen

Die folgenden Survival-Analysen nach Zeitraum beruhen auf den Erhebungen des TRM zu Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Ersttumor in den Jahren 1998–2019 (Abb. 2, 3, 11 und 12) bzw. 2010–2019 (Abb. 4–10). In-situ-Karzinome wurden nur in den Abbildungen 3 bis 5 einbezogen. In allen Abbildungen zum Überleben wird ein sogenanntes relatives Überleben dargestellt, ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben, der sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Relative Überlebensraten über 100 % deuten an, dass das Überleben der Patientinnen in diesem Kollektiv besser ist als das der Normalbevölkerung. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden hingegen nicht nur die tumorbedingten, sondern alle Sterbefälle berücksichtigt. Für alle dargestellten Überlebenskurven gilt, dass sie vorzeitig enden, wenn weniger als 10 Patientinnen unter Risiko stehen.

In Abbildung 3 sind die Survival-Kurven für gesamtes (= beobachtetes), relatives (≈ tumorspezifisches) und erwartetes Überleben für zwei verschiedene Zeiträume dargestellt. Aus der Grafik geht hervor, dass in den letzten Jahren eine leichte Steigerung der gesamten und relativen Überlebensraten erreicht werden konnte. Betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Zeitraum 1998–2009 noch 81,5 % (relativ: 88,2 %), so stieg sie im Zeitraum 2010–2019 auf 83,7 % (relativ 90,3 %). Dies entspricht einer Steigerung des Gesamtüberlebens um 2,2 und des relativen (tumorspezifischen) Überlebens um 2,1 Prozentpunkte.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

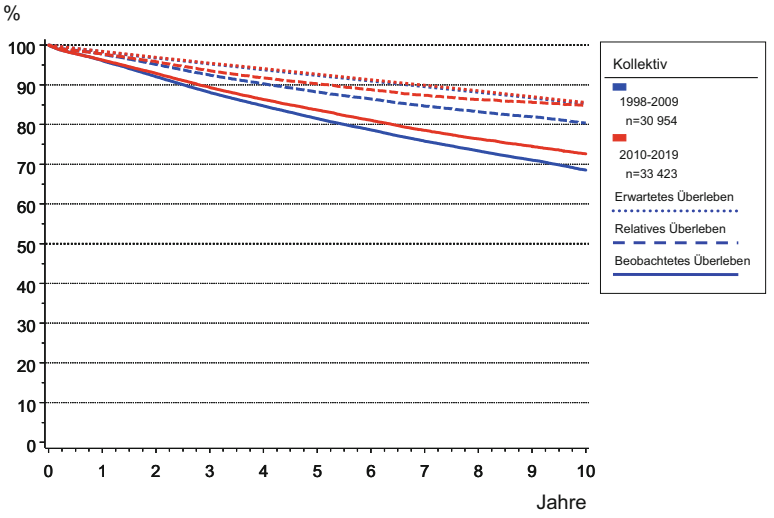


Abbildung 3 Gesamtüberleben, relatives und erwartetes Überleben in zwei Zeitabschnitten (n = 64 377).

Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, sind auch innerhalb der einzelnen pT-Kategorien (mit Ausnahme der In-situ-Karzinome, die zu jeder Zeit eine sehr gute Prognose haben) leichte Verbesserungen des relativen Überlebens im zeitlichen Verlauf erkennbar. Die 5-Jahres-Überlebensrate der pT1-Tumoren stieg von 98,9 % im Zeitraum 1 (1998–2009) auf 101,0 % im Zeitraum 2 (2010–2019), was insgesamt einer Zunahme von 2,1 Prozentpunkten entspricht. Bei pT2-Tumoren verbesserten sich die Raten um 5,5 Prozentpunkte von 86,5 % auf 92,0 % (5-Jahres-Überleben) und bei pT3/4-Tumoren sogar um 7,1 Prozentpunkte (von 58,9 % auf 66,0 %).

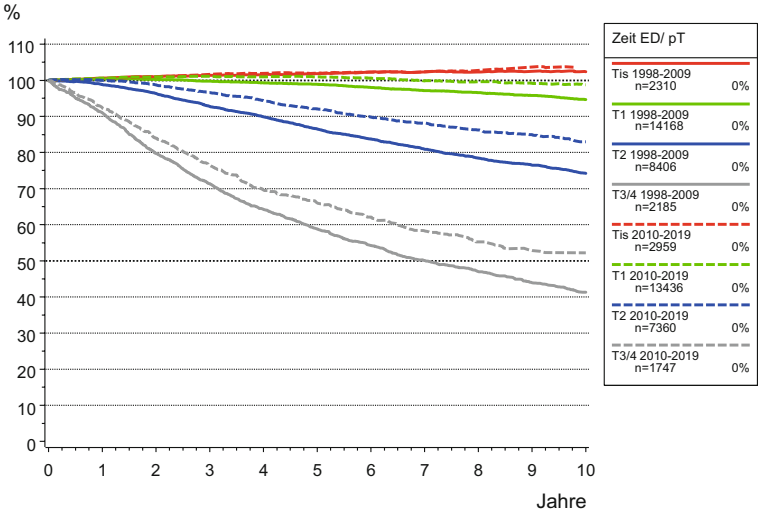


Abbildung 4 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie und von verschiedenen Zeiträumen der Erstdiagnose (ED) (n = 52 571).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Überleben nach Tumorgröße und Lymphknotenstatus

Abbildung 5 zeigt die relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten entsprechend der pT-Kategorie. Auffällig ist der ähnliche Kurvenverlauf für die pT1a- und pT1b-Tumoren. Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für die jeweiligen pT-Kategorien lauten wie folgt: pTis 102,0 % und 103,7 %, pT1a 102,6 % und 100,1 %, pT1b 102,0 % und 101,8 %, pT1c 100,4 % und 97,3 %, pT2 92,0 % und 83,0 %, pT3 75,2 % und 62,9 %, pT4 52,9 % und 34,6 %.

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom ist die Zahl der befallenen axillären Lymphknoten (Abbildung 6). Während bei negativem Lymphknotenstatus (N0) die relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate 99,0 % bzw. 96,5 % beträgt, werden bei 10 und mehr befallenen Lymphknoten nur noch 56,5 % bzw. 38,3 % erreicht.

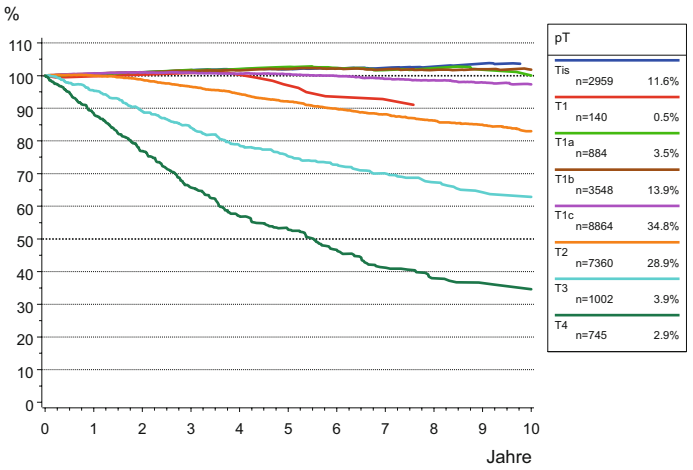


Abbildung 5 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (2010–2019, n = 25 502).

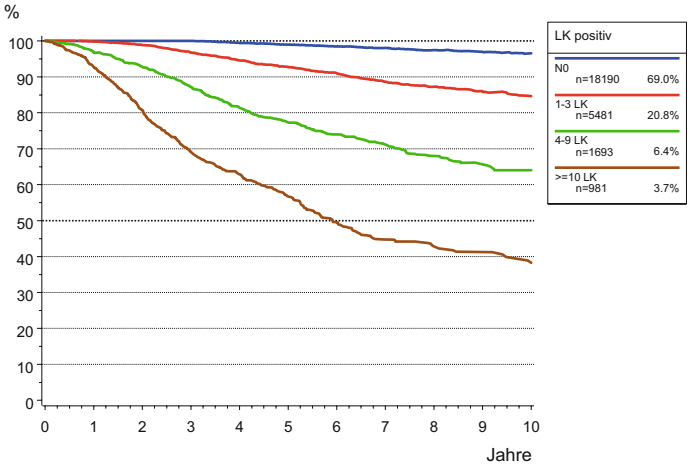


Abbildung 6 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (2010–2019, n = 26 345).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

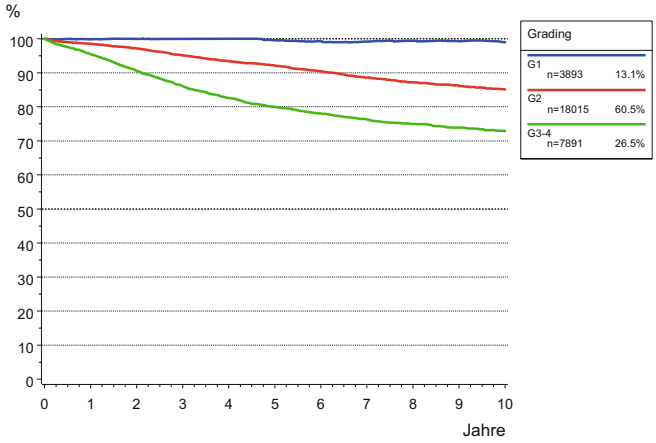


Abbildung 7 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading (2010–2019, n = 29 799).

Auch wenn das histologische Grading mit anderen Prognosefaktoren korreliert, so ergibt sich univariat dennoch eine gute Trennung für diese Klassifikation (Abbildung 7). Das relative 5- bzw. 10-Jahres-Überleben beträgt bei G1-Tumoren 99,6 % bzw. 99,0 %, bei G2-Tumoren 85,4 % bzw. 73,0 % und bei G3-Tumoren 80,0 % bzw. 73,0 %.

Überleben nach Grading und Hormonrezeptorstatus

Abbildung 8 zeigt die relativen Überlebensraten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor-Status, also den Kombinationen aus den Befunden des Östrogenrezeptors (ER) und des Progesteronrezeptors (PR). Erwartungsgemäß weisen ER- und PR-positive Patientinnen mit 92,7 % die höchste 5-Jahres-Überlebensrate auf, Frauen mit ER- und PR-negativem Tumor hingegen mit 78,1 % die geringste. Deutlich zeigt sich auch ein besseres Überleben bei ER-positivem/PR-negativem Rezeptorstatus, mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 83,4 % nach 5 Jahren im Vergleich zu 75,3 % bei Patientinnen mit einem ER-negativen/PR-positiven Tumor.

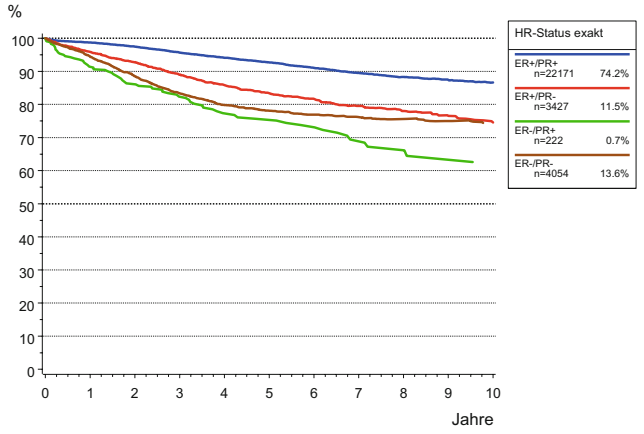


Abbildung 8 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor-Status (2010–2019, n = 29 874).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Wie aus Abbildung 9 hervorgeht, stellt auch der HER2/neu-Status einen wichtigen Prognosefaktor dar. Bei Patientinnen mit einem HER2/neu-negativen Tumor beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate 90,2 % und die 10-Jahres-Rate 84,6 %, während die Raten bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Tumor bei 86,2 % bzw. 78,7 % liegen.

Überleben nach HER2/neu-Status und molekularen Subtypen

Das relative Überleben in Abhängigkeit von den molekularen Subtypen ist in Abbildung 10 dargestellt. Erkennbar ist eine deutlich schlechtere Prognose bei HER2+ Non-luminal-Tumoren sowie bei triple-negativen Tumoren. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt hier 83,0 % bzw. 76,2 %, nach 10 Jahren leben noch 79,7 % bzw. 73,0 % der Patientinnen. Patientinnen mit einem Luminal-A-like-Tumor haben hingegen eine sehr gute Prognose. Nach 5 Jahren leben noch 95,8 % und nach 10 Jahren noch 90,9 % Luminal-B-like (HER2–): 87,5 % bzw. 78,7 %; Luminal-B-like (HER2+): 87,5 % bzw. 78,3 %).

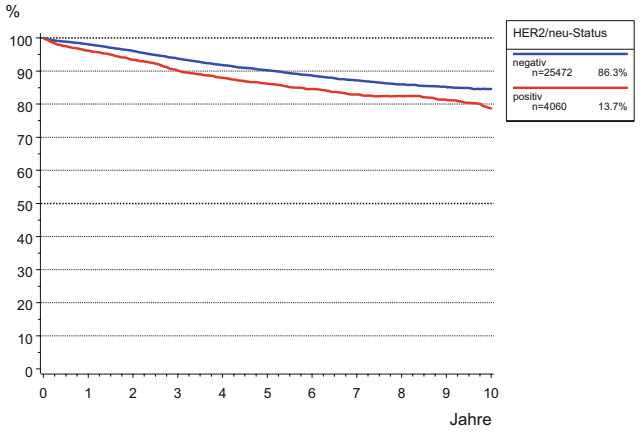


Abbildung 9 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom HER2/neu-Status (2010–2019, n = 29 532).

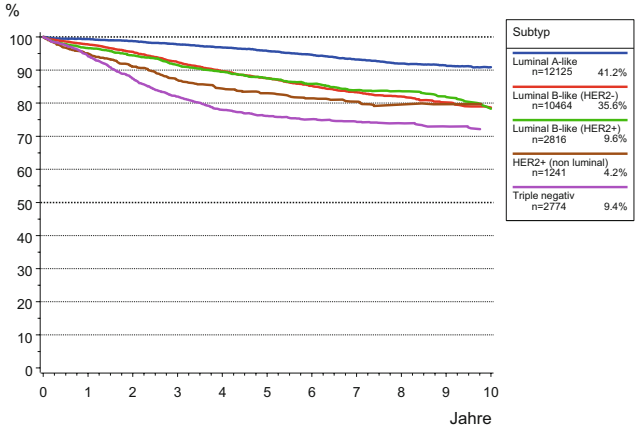


Abbildung 10 Relatives Überleben in Abhängigkeit von molekularen Subtypen (2010–2019, n = 29 420).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Zeit bis zur 1. Progression

Die Zeit bis zur 1. Progression (TTP) in Abhängigkeit vom Progressionstyp geht aus Abbildung 11 hervor. Die Kurven sind als kumulative Inzidenz dargestellt und berücksichtigen den Tod als konkurrierendes Ereignis. In dem primär metastasenfreien (M0) Kollektiv beträgt die Lokalrezidivrate 5,1 % nach 5 Jahren und 8,3 % nach 10 Jahren, Lymphknotenrezidive sind mit 2,1 % bzw. 3,1 % deutlich seltener. Am häufigsten sind Fernmetastasen mit 8,7 % (nach 5 Jahren) bzw. 13,6 % (nach 10 Jahren).

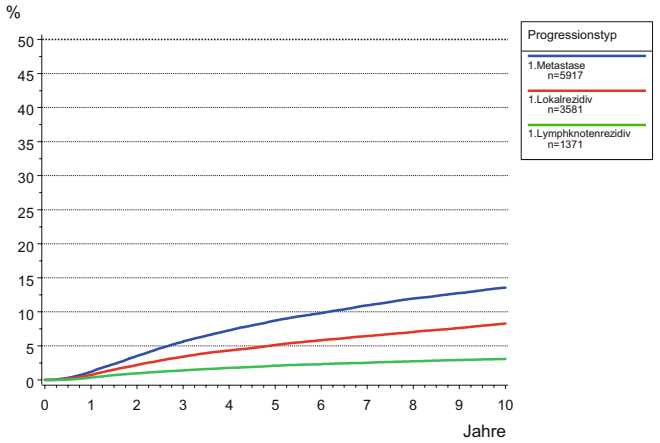


Abbildung 11 Zeit bis zur Progression (TTP) nach Progressionstyp (kumulative Inzidenz, primär M0, 1998–2019, n = 54 913).

Überleben ab Progression

Das Überleben ab Progression in Abhängigkeit vom Progressionstyp beschreibt Abbildung 12. Unter dem jeweiligen Progressionstyp ist generell das erste Ereignis in einem progredienten Krankheitsverlauf subsumiert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim Lokalrezidiv 59,4 %, beim Lymphknotenrezidiv 39,1 % und bei einer Metastase als erster Progression 23,8 %.

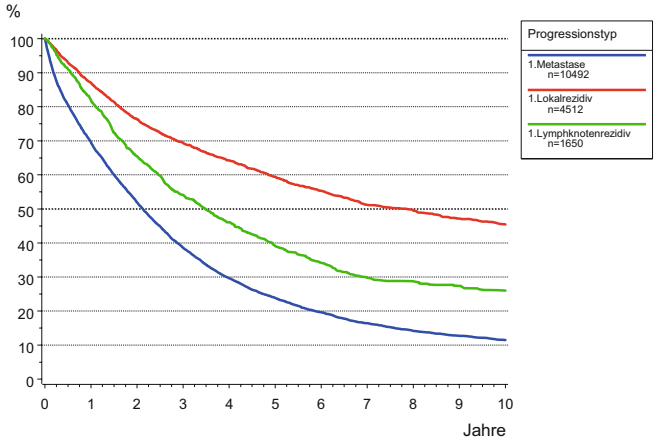


Abbildung 12 Relatives Überleben ab Progression nach Progressionstyp (primär M0, 1998–2019, n = 16 654).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

- Onkologische Dokumentationsbögen können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:
  Dokumentationsstelle des TRM, IBE/Klinikum Großhadern,
  Marchioninistraße 15, 81377 München
  Tel.: 089 4400–74756 oder 089 4400–77750
  Fax.: 089 4400–74753
  E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
  Bayerische Landesärztekammer
  Mühlbaurstraße 16, 81677 München
  Tel.: 089 4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survival-Analysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier weitere Informationen über das Tumorregister München sowie die Jahresberichte des TRM.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Praxis-Impressum).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Zusammenfassung

- Das Mammakarzinom ist mit aktuell über 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr weltweit die häufigste Tumorerkrankung der Frau; 600 000 Frauen sterben jährlich daran. Inzidenz und Mortalität unterscheiden sich deutlich im internationalen Vergleich, u. a. bedingt durch Unterschiede bei Früherkennung und medizinischer Versorgung.
- Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein stetiger Anstieg der Inzidenz ab 1998, seit 2010 ist sie wieder rückläufig. Als mögliche Gründe dafür sind u. a. das seit 2005 schrittweise implementierte Mammografie-Screening-Programm sowie eine zurückhaltendere Anwendung der Hormonersatztherapie zu nennen. Die Mortalität ist seit dem Ende der 1990er-Jahre leicht rückläufig.
- Die Überlebensraten haben sich in den letzten Jahren leicht verbessert.
- Die wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom sind nach wie vor Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Hormonrezeptor-Status, HER2/neu-Status.
- Auch die molekularen Subtypen, die aus den Surrogatparametern Hormonrezeptor-Status, HER2/neu-Status und Ki-67 bzw. Grading gebildet wurden, zeigen deutliche Unterschiede bezüglich der Prognose.
- Wenn bereits eine Progression stattgefunden hat, hängt das Überleben von der Art der Progression ab: Erwartungsgemäß ist es nach dem Auftreten von Fernmetastasen am schlechtesten. Auch die Progressionsraten unterscheiden sich je nach Progressionstyp.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Literatur

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al (2015) Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol 26(8): 1533–1546

Bray F, Colombet M, Mery L et al (eds) (2017) Cancer Incidence in Five Continents, Vol XI electronic version). Lyon: International Agency for Research and Cancer. Available from: https://ci5.iarc.fr [letzter Zugriff: 04.05.2021]

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al (2011) Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 22: 1736–1747

Globocan (2020) Cancer Today. Cancer fact sheets. https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf[letzter Zugriff: 04.05.2021]

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg) (2019) Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut.

Tumorregister München (TRM) (2021) www.tumorregister-muenchen.de bzw. www.tumorregister-muenchen.de/area.php [letzter Zugriff: 04.05.2021]

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2021) Datenbankabfrage unter www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [letzter Zugriff: 04.05.2021]

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.01

Mammakarzinom-Prävention

M. Schneider, O. Dathe, N. Ditsch, C. Höß, G. Schaller,

Schlagwörter

Hyperinsulinämie und Mammakarzinom-Inzidenz • Alkohol und Brustkrebsrisiko • Vitamin-D-Rezeptoren in der Ätiologie von Krebs • Hormonersatztherapie (HRT) in der Peri- und Postmenopause • Abnahme des Körpergewichts • Mammakarzinom-Prävention

Das individuelle Risikoprofil bei der Erkrankung an einem Mammakarzinom wird durch endogene und exogene endokrine Faktoren, Zeitabläufe der Familienplanung und den Lebensstil geprägt. Herausragender populationsbezogener Risikofaktor ist das fortgeschrittene Lebensalter. Die Häufigkeit der Erkrankung und die Brustkrebssterblichkeit signalisieren die Notwendigkeit ärztlich-medizinischen Handlungsbedarfs.
Grundsätzlich gibt es 3 Wege der Prävention:

- Primäre Prävention: Verhinderung der Erkrankung, Entwicklung und Einführung neuer Therapieverfahren
- Sekundäre Prävention: Früherkennung von Tumoren und damit Primärdiagnose in einem Stadium dominierender Heilbarkeit
- Tertiäre Prävention: therapeutischer Ansatz bei bereits eingetretener Erkrankung

Die Prävention epidemiologisch häufiger Erkrankungen ist zunehmend in den Fokus gesundheitspolitischer Überlegungen und in den Bereich ärztlichen Handelns gerückt (Miller 2004; Ullrich et al. 2004). Gerade am Beispiel Brustkrebs mit der frühen Entwicklung und Umsetzung eines an die jeweilige Risikosituation adaptierten Früherkennungsprogramms ist die Umsetzung inzwischen deutschlandweit und im Gegensatz zu manch anderen Tumorentitäten erfolgreich geglückt. Dies kommt insbesondere zum Ausdruck durch eine Etablierung des Programms im Rahmen von Zertifizierungsanforderungen an Brust- und gynäko-onkologische Zentren und spiegelt sich auch in der zunehmenden Kostendeckung durch die Kostenträger wider. Die Aufklärung vor allem risikobelasteter Frauen wurde intensiviert und findet zunehmend auch in der klinischen Umsetzung ihren Platz (Ditsch et al. 2021; https://www.ago-online.de/ago-kommissionen/kommission-mamma; Waxman & World Health 2004; www.brustkrebsvorbeugen.de).
Das Kapitel fokussiert auf die Inhalte der primären Prävention; hinsichtlich sekundärer und tertiärer Präventionsstrategien sowie der genetisch bedingten Ursachen wird darüber hinaus auf die entsprechenden Artikel verwiesen.

primäre Prävention

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Zielgruppen für die Mammakarzinom-Prävention und Risikocharakterisierung

Bei einem 10–12 %-igen kumulativen Erkrankungsrisiko in der weiblichen Bevölkerung ist eines der größten Ziele die Risikodefinition der jeweiligen Person mit der informierten Klientin. Eine umfassende Beratung und Betreuung sollte Ängste verringern und die Möglichkeit bieten, durch informierte Aufklärung Autonomie und Selbstbestimmung zu erhalten.

erhöhtes Mammakarzinom-Risiko

Gruppen von Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko sind wie folgt definiert:

- Frauen mit familiärer Belastung – Risikoeinschätzung in Abhängigkeit von Umfang und Grad der Verwandtschaft (https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de) (siehe Kapitel Genetik)
- Frauen mit bereits aufgetretenen Brusterkrankungen und Risikoläsionen
- Frauen im höheren Lebensalter aufgrund der Altersverteilung des Mammakarzinoms (Erkrankungsgipfel > 50. Lebensjahr) bei zunehmend hoher Lebenserwartung

Darüber hinaus kann ein gemeinsames Auftreten mehrerer teilweise unbekannter und in ihrer Wichtung unklarer Variablen zu einer Risikoerhöhung führen:

- familiäre Belastung
- Alter
- Menopause-Status
- Reproduktivitäts- und Zykluscharakteristika
- Kanzerogene und Ko-Kanzerogene

konstitutionelle Faktoren

- konstitutionelle Faktoren (diabetogene Risiken: Ernährungszustand, Body-Mass-Index, körperliche Aktivität)
- Vorerkankungen (z. B. Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ II)
- Exposition gegenüber ionisierender Strahlung
- hohe Brustdichte und Veränderungen des Dichtegrades in der Mammografie (Lokate et al. 2013). Eine Frau zwischen 50 und 65 Jahren mit sehr hoher Brustdichte hat ein bis zu 1,53-faches Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (gegenüber dem Durchschnitt) (Tice et al. 2019).
- proliferative und präkanzeröse Gewebeveränderungen/Risikoläsionen, Nahrungszusammensetzung
- endokrine Störungen während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung (z. B. DES, Bisphenol-A, DDT)

Eine sichere Bestimmung des individuellen Erkrankungsrisikos ist (noch) nicht möglich. Die allgemeine Risikoberechnung basiert auf Risikomodellen, die als statistisches Maß die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung für eine momentan gesunde Frau mit spezifischen Risikofaktoren (z. B. Familiengeschichte, Mutationsstatus, nichtgenetische Faktoren) berechnet, in einem vorgegebenen Zeitintervall (z. B. innerhalb von 10 Jahren oder lebenslang) an Brustkrebs zu erkranken. Es gibt zwei Arten von Risikoberechnungsmodellen, genetische (s. Kapitel Genetik) und empirische.

Empirische Risikomodelle beruhen auf Auswertungen epidemiologischer Studien. Basierend auf Fall-Kontroll-Studien werden Risikofaktoren für Brustkrebs identifiziert und mittels logistischer Regression modelliert. Die Familienanamnese wird

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

dabei nur in zusammengefasster Form berücksichtigt (Bickeböller & Fischer 2007). Das bis dato immer noch am meisten verwendete empirische Risikomodell ist das Gail-Modell (Gail et al. 1989). Es wurde auf Basis der Daten einer Fall-Kontroll-Studie mit etwa 6000 Probandinnen aus den USA entwickelt. Das Risiko einer Frau, innerhalb einer gewissen Zeitspanne an Brustkrebs zu erkranken, wird im Modell basierend auf einer Reihe nichtgenetischer Risikofaktoren berechnet. Dazu gehören Alter, Ethnie, Anzahl von an Brustkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades, Anzahl vorhergehender Biopsien, Alter bei der Menarche und bei der ersten Lebendgeburt (Gail et al. 1989; Quante et al. 2012). Führendes Ziel soll sein, dass Frauen mit erhöhtem Risiko häufiger und Frauen mit niedrigem Risiko möglicherweise seltener untersucht werden.

empirisches Risikomodell

Da die Brustkrebsrisiken all dieser empirischen und genetischen Programme voneinander abweichen, ist die Wahl des Risikoberechnungsverfahrens entscheidend für die Anwendung des risikoadaptierten Screenings. Eine wichtige Voraussetzung ist, dass die Modelle an einer unabhängigen prospektiven Kohorte validiert wurden. Dabei ist entscheidend, wie gut die Modelle kalibriert sind (d. h. inwiefern beobachtete und erwartete Fälle in Untergruppen voneinander abweichen) und wie gut sie diskriminieren, d. h. Erkrankte von Nichterkrankten unterscheiden können (Quante et al. 2018).

Generell schätzen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko sowohl ihr eigenes Risiko als auch das Risiko der gesunden Normalbevölkerung, an Brustkrebs zu erkranken, wesentlich zu hoch ein. Nur ca. 25 % kommen zu einer realistischen Einschätzung ihres individuellen Erkrankungsrisikos (Heisey et al. 2006; Neise et al. 2001).

Zur Risikominderung stehen den Lebensstil beeinflussende oder verändernde Maßnahmen sowie unterschiedliche Präventionsstrategien zur Verfügung.

Welchen Einfluss Ernährung, Lebensstil, hormonelle Kontrazeption und Hormonersatztherapie auf das Mammakarzinom-Risiko haben, wird im Folgenden erläutert.

Ernährung und Mammakarzinom-Risiko

Ein Zusammenhang zwischen Ernährung und Mammakarzinom wird seit Langem vermutet und ist mittlerweile in zahlreichen Teilaspekten durch Studien evaluiert und validiert. Von Wichtigkeit ist hierbei eine differenzierte Bewertung der Faktoren:

- Ernährungsgewohnheiten
- Nahrungsinhaltsstoffe
- Nahrungszusammenstellung
- Körpergewicht/Adipositas

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

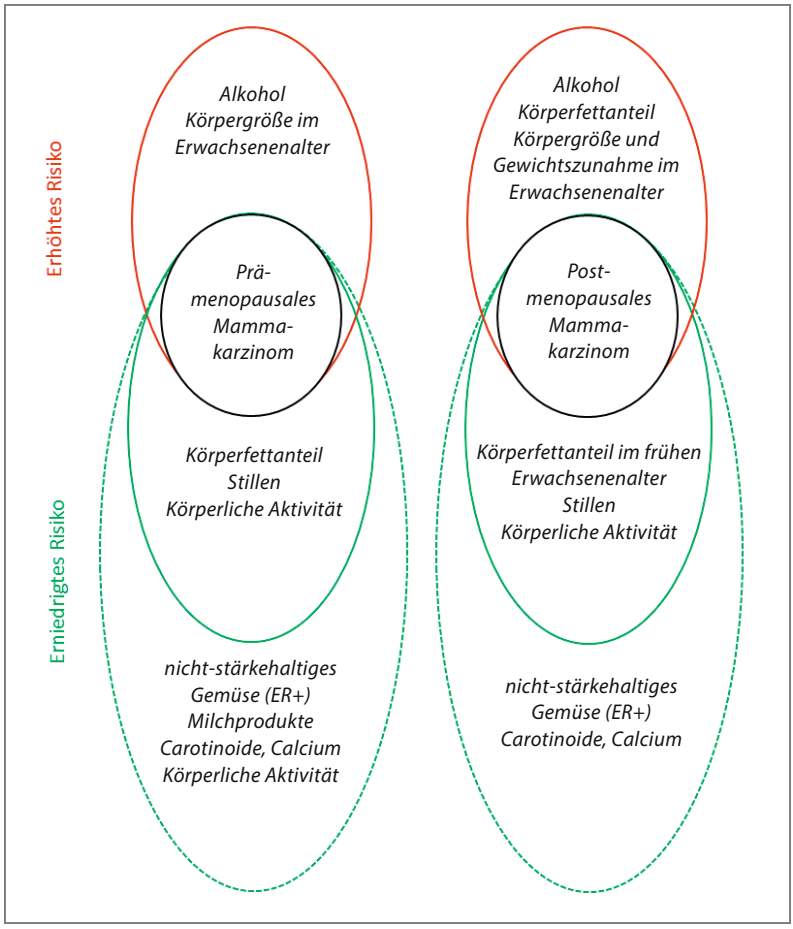


Abbildung 1 *Adaptiert nach: Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence (De Cicco et al. 2019).*

Body-Mass-Index

In einer der größten prospektiven Studien mit über 900 000 Männern und Frauen wurde der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Malignom-Inzidenz untersucht (Calle et al. 2003). Für das Mammakarzinom zeigte sich aufgrund der Aromatase-bedingt erhöhten Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen im subkutanen Fettgewebe mit steigendem BMI (Body-Mass-Index) in der Postmenopause eine signifikante Zunahme der Inzidenz und Mortalität (RR: 2,12) (Hilakivi-Clarke et al. 2001; Poole et al. 2011; Premenopausal Breast Cancer Collaborative et al. 2018; Suzuki et al. 2012; Tworoger et al. 2006). Für prä- und postmenopausale Frauen scheint hier ein unterschiedlicher und sogar inverser Zusammenhang zu bestehen – inverse Assoziation mit prämenopausalem, aber stark positiv nichtlinear assoziiert mit postmenopausalem Brustkrebs (van den Brandt et al. 2021). Abb. 1 gibt zu den eher Risiko-steigernden, aber auch Risiko-abschwächenden Faktoren bei prä- und postmenopausaler Situation einen Überblick in schematischer Darstellung.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Adipositas im Kindesalter

Für Adipositas im Kindesalter und der Adoleszenz scheint ein unterschiedlicher und sogar inverser Zusammenhang für ein Mammakarzinom im späteren Leben zu bestehen. Ein langsameres Tempo der Pubertätsentwicklung, wie bei adipösen Jugendlichen gefunden, insbesondere ein erhöhter Fettgewebsgehalt der Brust und damit eine geringere Dichte wirken schützend. Sehr schlanke junge Frauen sind teilweise sogar mehr als adipöse für ein prämenopausales, in einigen Studien auch postmenopausales Mammakarzinom gefährdet (4,2-faches Risiko bei BMI < 17 vs. ≥ 35, HR: 0,24 bei 18–24-jährigen Frauen/13 100 Malignome der Brust bei 760 000 Frauen) (Premenopausal Breast Cancer Collaborative et al. 2018; Tworoger et al. 2006). Möglicherweise sollte die Betonung hier aber auf der Vermeidung von Untergewicht liegen und als präventiver Ansatz gelten. Ein hoher BMI bleibt aufgrund der damit in Zusammenhang stehenden weiteren gesundheitlichen Risiken zu vermeiden. In der Peri-/Postmenopause ändert sich die inverse Assoziation und ist dann stark positiv nichtlinear assoziiert mit postmenopausalem Brustkrebs (Premenopausal Breast Cancer Collaborative et al. 2018; van den Brandt et al. 2021).

Eine im Rahmen der WHI-Studie durchgeführte Subauswertung zeigte bei den 3 460 Frauen mit einem medianen Alter von 63,6 Jahren mit einer Hazard Ratio von 1,89 (95 % KI: 1,21–2,95) für das gesamte Körperfett eine Assoziation mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein invasives Mammakarzinom; für das Stammfett 1,88 (95 % KI: 1,18–2,98). Die korrespondierenden Hazard Ratios für ER-positive Formen betrug 2,21 (95 % KI: 1,23–3,67) und 1,98 (95 % KI: 1,18–3,31) (Iyengar et al. 2019).

Der Fettgewebsanteil in der Brust bei Adipositas kann für die Brustdichte, die Einfluss auf das Mammakarzinomrisiko hat, eine Rolle spielen.

Eine Untersuchung des amerikanischen Breast Cancer Surveillance Consortium liefert Angaben zum relativen Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit von der Brustdichte für verschiedene Altersgruppen (Tice et al. 2019). Demnach ist das Risiko für eine Frau zwischen 50 und 64 Jahren mit sehr niedriger Dichte (Stufe 1) nur halb so groß (0,50) wie das durchschnittliche Risiko. Eine Frau desselben Alters mit sehr hoher Brustdichte hat dagegen ein 1,53-faches Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (gegenüber dem Durchschnitt).

Nahrungsbestandteile

Im Allgemeinen gilt eine ausgewogene Ernährung mit dem Fokus auf mediterraner Kost als ideal, gerade auch für Krebserkrankungen. Sie darf zeitweise durchaus auch fettreiche Bestandteile enthalten wie z. B. Nüsse/Erdnüsse.

mediterrane Ernährung

Mediterrane Ernährung reduziert das Risiko für prämenopausalen Brustkrebs (multivariable-adjustierte HR Q4 vs. Q1: 0,33; 95 % KI: 0,12–0,91), während westliche Ernährung mit einem erhöhten Gesamtrisiko für Brustkrebs einhergeht (multivariable-adjustierte HR Q4 vs. Q1: 1,70; 95 % KI: 0,93–3,12; p-Trend: 0,045) (Gardeazabal et al. 2020). Mediterrane Ernährung resultiert in einer Reduktion der Brustkrebsrisikos sowohl prä- als auch postmenopausal (Mediterranean Diet Score (MDS) 4–5: OR für Brustkrebs: 0,86; 95 % KI: 0,76–0,98; für MDS 6–9, OR: 0,82; 95 % KI: 0,71–0,95; p-Trend: 0,008) (Turati et al. 2018). Die „PREDIMED"-Studie zeigt einen Benefit einer mediterranen Diät mit EVOO (natives Olivenöl extra) hinsichtlich der Risikoreduktion von Brustkrebs, wobei das Brustkrebsrisiko mit einer mediterranen Diät mit EVOO um 62 % (HR: 0,38; 95 % KI: 0,16–0,87) mit einer mediter-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

ranen Diät mit Nüssen um 38 % (HR: 0,62; 95 % KI: 0,29–1,36) und mit einer Kombination von EVOO und Nüssen um 51 % (HR: 0,49; 95 % KI: 0,25–0,94) im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt wird (Toledo et al. 2015). Mediterrane Ernährung von BRCA-Mutationsträgern mit moderater Proteinrestriktion führt zu einer Reduktion potenzieller Regulatoren der BRCA-Penetranz wie IGF-1, Gewicht, Hüft- und Taillenumfang, Gesamtcholesterin und Triglyceriden (Bruno et al. 2020).

Epidemiologische und präklinische Studien deuten darauf hin, dass der Verzehr von Kohlenhydraten, gesättigten Fettsäuren, rotem und weiterverarbeitetem Fleisch zu erhöhten Konzentrationen von zirkulierenden endogenen Östrogenen, Insulin-like growth factor (IGF)-1 und proinflammatorische Zytokinen führt und somit das Brustkrebsrisiko potenziell erhöht, wohingegen der Konsum von Ballaststoffen, ω-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs), Vitamin C und E, Obst und Gemüse protektiv wirkt, indem chronische Inflammation und oxidativer Stress reduziert wird (De Cicco et al. 2019).

Die günstige Auswirkung einer „low-fat diet" auf das kardiovaskuläre System ist hinreichend bekannt und vor allem bei zunehmendem Alter, Adipositas und Bewegungsarmut evident. Für das Mammakarzinom-Risiko liegen heterogene Daten vor. Eindeutige Aussagen zum Fettkonsum erweisen sich deshalb als schwierig, da sich die Studienlage auf unterschiedliche Bewertungsmodelle bezieht. Der Konsum **hochgesättigter Fettsäuren** scheint zu einer Mortalitätssteigerung bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu führen (Makarem et al. 2013).

hochgesättigte Fettsäuren

Die „Women's Intervention Nutrition Study" (WINS) zeigte den **Einfluss diätetischer Fettrestriktion** auf das Rezidivrisiko und deutete auf einen Vorteil für die Diätgruppe mit Nahrungsfettreduktion (Reduktion auf 20 % der gesamtkalorischen Menge) hin: im medianen Follow-up von 60 Monaten: Reduktion der Rezidivrate in der Diätgruppe (9,8 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (9,8 vs. 12,4 %, HR: 0,76; 95 % KI: 0,6 0,98), Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens (HR: 0,71; 95 % KI: 0,53–0,94) und des krankheitsfreien Überlebens (HR: 0,81; 95 % KI: 0,65–0,99) (Chlebowski et al. 2006). Die diätetische Fettrestriktion hat einen größeren Effekt auf das Rezidiv-freie Überleben bei ER-negativem Brustkrebs (HR: 0,58; 95 % KI: 0,37–0,91) als bei ER-positivem Brustkrebs (HR: 0,85; 95 % KI: 0,63–1,14) (Chlebowski et al. 2006). Der „Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification (WHI DM) Trial" untersuchte den Einfluss diätetischer Fettrestriktion (Reduktion auf 20 % der gesamtkalorischen Menge, mind. 5 Portionen Gemüse und Obst/Tag und mind. 6 Portionen Getreide/Tag) auf die Brustkrebsinzidenz, wobei eine diätetische Fettreduktion bei postmenopausalen Frauen über ein Follow-up von 8,1 Jahren nicht zu einer signifikanten Reduktion der Brustkrebsinzidenzrate führte. Jedoch konnte ein Trend zu einer geringen Brustkrebsinzidenzrate in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden (0,42 % vs. 0,45 %, HR: 0,91; 95 % KI: 0,83–1,01) sowie ein scheinbar höherer Nutzen bei ER-positiven und PR-negativen Brustkrebs (Prentice et al. 2006). Im WHI DM Trail wurde in einem medianen Follow-up von 8,5 Jahren eine 8 % niedrigere Brustkrebsinzidenz in der Diätgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,42 vs. 0,46, HR: 0,92; 95 % KI: 0,84–1,01) sowie eine signifikante Risikoreduktion für ER-positiven, PR-negativen Brustkrebs (HR: 0,64; 95 % KI: 0,49–0,84) nachgewiesen (Chlebowski, Aragaki, et al. 2020; Chlebowski et al. 2017; Thomson et al. 2014).

Einfluss diätetischer Fettrestriktion

Eine Reduktion des Brustkrebsrisikos kann durch die Zufuhr von marinen, mehrfach **ungesättigten Fettsäuren** (PUFA), wie Eicosapentaensäure (EPA), Docosapentaensäure (DPA), Docosahexaensäure (DHA), insbesondere postmenopausal erzielt werden (RR für höchste Exposition: 0,86; 95 % KI: 0,97–1,03) (Fabian et al. 2015). In der „Singapore Chinese Health Study", der „Japanese Collaborative Cohort Study" und

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

der „Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study" wurde eine signifikante Reduktion des relativen Risikos von 31–50 % nachgewiesen (Fabian et al. 2015). In der VITAL-Studie zeigte sich eine um 32%ige Reduktion des Brustkrebsrisikos bei regelmäßigem Verzehr von Fischölsupplementen (≥ 300 mg EPA + DHA/Kapsel) bei Frauen > 50 Jahren (HR: 0,68; 95 % KI: 0,5–0,92) (Fabian et al. 2015). Der Konsum mariner n-3 PUFA ist mit einer 14%igen Reduktion des Brustkrebsrisikos assoziiert (RR für die höchste vs. niedrigste Kategorie: 0,86; 95 % KI: 0,78–0,94, I2 = 54) (Zheng et al. 2013), wobei eine Erhöhung von n-3 PUFA von 0,1 g/Tag und/oder 0,1 % der Energieaufnahme/Tag mit einer 5%igen Reduktion des Brustkrebsrisikos assoziiert ist (Fabian et al. 2015). Jede 1/10 Steigerung des n-3:n-6 Verhältnis geht mit einer 6%igen Reduktion des Brustkrebsrisikos einher und jede 1/10 Erhöhung der Serum n-3:n-6 Phospholipid-Ratio mit einer Reduktion des Brustkrebsrisiko um 27 % (Fabian et al. 2015).Um die Bedeutung der marinen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) zu verstehen, muss man wissen, dass klinische Ereignisse eng mit bestimmten Biomarkern von EPA und DHA korrelieren, am engsten mit dem prozentualen Anteil von EPA und DHA in Erythrozyten, dem Omega-3-Index (Harris et al. 2021; von Schacky 2021). Diesen misst man vorzugsweise mit einer standardisierten und wissenschaftlich umfangreich belegten Analytik (HS-Omega-3-Index®). Weniger eng ist die Korrelation mit anderen Biomarkern und schlecht mit der Zufuhr von EPA und DHA. Außerdem ist die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA komplex und inter-individuell hoch-variabel. Deshalb sind epidemiologische Studien zur Zufuhr in der Aussage denen unterlegen, die Spiegel, vorzugsweise den Omega-3-Index, erfassten. In einer Metaanalyse derartiger Studien waren nicht nur die Karzinom-bedingte Mortalität, sondern auch Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und sonstige Mortalität Spiegel-abhängig bei höheren Spiegeln geringer. Entsprechend der Bedeutung der Spiegel sind Interventionsstudien nur eingeschränkt aussagekräftig, wenn sie nur eine höhere mit einer geringeren Zufuhr von EPA und DHA verglichen. Laut einer Metaanalyse epidemiologischer Studien waren hohe Blutspiegel von EPA und DHA konzentrationsabhängig mit einem geringeren Risiko assoziiert, an Mammakarzinom zu erkranken, während im Fettgewebe gemessene Spiegel nicht aussagekräftig waren (Yang et al. 2019). Daten zum Verzehr von EPA und DHA waren weniger deutlich (Zheng et al. 2013). Metaanalysen von Interventionsstudien mit EPA und DHA an Patienten, die einer Radio- und/oder Chemotherapie unterzogen werden mussten, zeigten:

marine, mehrfach ungesättigte Fettsäuren

- geringeren Verlust oder Zunahme des Körpergewichts (de van der Schueren et al. 2018)
- geringeren Verlust der Fett-freien Körpermasse (de Aguiar Pastore Silva et al. 2015)
- geringere inflammatorische Reaktion (M. C. Mocellin et al. 2016)
- möglicherweise positiven Effekt bei der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie
- verbesserte Lebensqualität, wie Gesamt-Gesundheit, Kognition und soziales Funktionieren

Die Intervention mit EPA und DHA war bei den genannten Patienten laut einer Metaanalyse von 19 Interventionsstudien verträglich und sicher (Zeng et al. 2020). Eine „hypertriglyceridämische Taille" (HW)-Phänotyp (erhöhter Taillenumfang: ≥ 90 cm Mann, ≥ 80 cm Frau und erhöhte Serum-Triglycerid-Konzentration: ≥ 1,7 mmol/l) geht mit einem signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko unabhängig vom Menopausenstatus einher (OR: 1,56; 95 % KI: 1,02–2,39) sowie mit erhöhten

„hypertriglyceridämische Taille"

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Adiponektin-Spiegeln und ist mit einem um 95 % erhöhten Risiko für Hormonrezeptorpositiven (ER+/PR+) Brustkrebs assoziiert (OR: 1,95; 95 % KI: 1,21–3,13) (Xiang et al. 2019). In der „US Cancer and Steroid Hormone study" zog ein erhöhtes Körpergewicht eine Risikoerhöhung für die Entwicklung von prämenopausalen triple-negativen Brustkrebs um 67 % und Luminal B-Tumoren um 73 % nach sich (Kang et al. 2018). In einer Querschnittstudie an 3 868 Frauen (60–79 Jahre) wurde die positive Korrelation von Hyperinsulinämie und Brustkrebsrisiko beschrieben, wobei in der entsprechenden Risikogruppe eine Mammakarzinom-Inzidenz von 1,8–5,7 % angegeben wurde (Lawlor et al. 2004). In einer Metaanalyse zeigte sich für die Brustkrebs-Inzidenz eine HR von 1,23 (95 % KI: 1,12–1,34) bei Patientinnen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu gesunden Frauen (De Bruijn et al. 2013). Zhu et al. zeigten für Brustkrebs eine Odds Ratio von 1,45 (95 % KI: 1,2–1,75) assoziiert mit der höchsten Insulin-Serumkonzentration (De Bruijn et al. 2013; Zhu et al. 2020). Insulin wirkt proliferatorisch und anti-apoptotisch durch Erhöhung der Produktion von IGF(Insulin-like growth factor)-I und -II, Hemmung der Sekretion von SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) und IGFBP (Insulin-like qrowth factor-binding Protein) über Bindung an Insulinrezeptoren und IGF-Rezeptoren der Tyrosinkinase-Familie und die PI3K-Akt-mTOR und Ras-MAPK Signalwege (De Bruijn et al. 2013; Dong et al. 2021; Kang et al. 2018; Lann & LeRoith 2008). Klinische Daten deuten darauf hin, dass Diabetes mellitus Typ 2 ein höheres Risiko für triple-negative oder HER2-überexprimierende Tumoren darstellt (De Bruijn et al. 2013). Diabetes mellitus geht mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko einher, aufgrund der heterogenen Datenlage können jedoch noch keine sicheren Rückschlüsse auf eine Anwendung von Antidiabetika (z. B. Metformin) in der Prävention getroffen werden (Gong et al. 2016). Metformin hemmt den Zellzyklus und induziert Apoptose (De Bruijn et al. 2013). Liu et al. wiesen eine antiproliferatorische und proapoptotische Wirkung von Metformin auf triple-negative Brustkrebszellen in vitro und in vivo nach (De Bruijn et al. 2013; B. Liu et al. 2009). Ergebnisse der „Women's Health Initiative" deuten auf ein geringeres Todesrisiko bei Brustkrebs (HRs: 0,50 vs. 1,29; p: 0,05) durch die Einnahme von Metformin hin im Vergleich zur Einnahme anderer Antidiabetika im Verhältnis zu Nichtdiabetikern (Gong et al. 2016).

Das Brustkrebsrisiko scheint insgesamt durch moderate provegetarische (vorwiegend pflanzenbasierte) Ernährung gesenkt zu werden (HR: 0,55; 95 % KI: 0,32–0,95) (Romanos-Nanclares et al. 2020).

provegetarische (vorwiegend pflanzenbasierte) Ernährung

Die „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)"-Kohortenstudie zeigte eine Risikoreduktion von Brustkrebs (HR: 0,87; 95 % KI: 0,80–0,94), insbesondere von Hormonrezeptornegativen Tumoren (ER-PR-: HR: 0,74; 95 % KI: 0,57–0,96; p-Trend: 0,03; ER+PR+: HR: 0,91; 95 % KI: 0,79–1,05; p-Trend: 0,14) durch hohen Verzehr von Gemüse (Emaus et al. 2016). Eine Reduktion des Brustkrebsrisikos kann durch den Konsum von 3–5 Portionen Gemüse pro Tag oder geringen Konsum (max. 1 Portion/Monat) von Softdrinks, industriell produzierten Säften, festem Öl und frittierter Nahrung oder Süßigkeiten erreicht werden. Das Brustkrebsrisiko aber erscheint erhöht zu sein bei weniger Verzehr von Gemüse (2–3 Portionen) (OR: 2,8; 95 % KI: 1,7–4,5), bei Konsum von ≥ 1 mal pro Monat frittierter Nahrung (OR: 4,5; 95 % KI: 2,1–9,4), von Softdrinks (OR: 2,8; 95 % KI: 1,9–4,3), industriell produzierten Säften (OR: 2,7; 95 % KI: 1,1–6,5), festem Öl/Fett (OR: 1,9; 95 % KI: 1,3–3,0) oder Süßigkeiten (OR: 2,6; 95 % KI: 1,7–3,9) (Marzbani et al. 2019). Ein erhöhter Konsum von Gemüse und Obst bis zu 90 Portionen pro Monat senkt das Risiko für Brustkrebs, wobei der Verzehr von ≥ 90 Portionen pro Monat das Brustkrebsrisiko wohl eher erhöht (Marzbani et al. 2019). In einer Metaanalyse zeigte

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

sich ein protektiver Effekt bzgl. Brustkrebsrisiko bei Verzehr von Gemüse, Früchten und Sojabohnen (RR: 0,87; 95 % KI: 0,82–0,91) (Zhang et al. 2019), wobei eine Erhöhung der Soja-Isoflavon-Aufnahme pro 10 mg pro Tag mit einer 3%igen Reduktion (95 % KI: 1–5 %) des Brustkrebsrisikos assoziiert ist (Wei et al. 2020). Eine Senkung des Brustkrebsrisikos wird durch den Konsum von Gemüse (RR pro 100 g/d: 0,97; 95 % KI: 0,95–0,99), Früchten (RR pro 100 g/d: 0,97; 95 % KI: 0,95–0,99; bzw. RR pro 100 g/d: 0,94; 99 % KI: 0,92–0,97), Käse (RR pro 30 g/d: 0,95; 95 % KI: 0,91–1,00), Soja (RR pro 30 g/d: 0,96; 95 % KI: 0,94–0,99) und Ballaststoffen (RR pro 5 g/d: 0,91; 99 % KI: 0,87–0,96) erzielt (Kazemi et al. 2020; Key et al. 2019).

Fleischkonsum

Fleisch und weiterverarbeitete Fleischprodukte sind mit einem erhöhtem Brustkrebsrisiko assoziiert (OR: 2,22; 95 % KI: 1,67–2,94, p < 0,001; OR: 1,49, 95 % KI 1,09–2,04, p: 0,013), wohingegen vegetarische Ernährung, hohe Aufnahme von Isoflavonen und hohe Albuminspiegel protektiv wirken (Chang et al. 2017). Eine Metaanalyse von Farvid et al. zeigt, dass der Verzehr von rotem Fleisch ein um 6 % (pooled RR: 1,06; 95 % KI: 0,99–1,14; I2 = 56,3 %) und von weiterverarbeitetem Fleisch ein um 9 % (pooled RR: 1,09; 95 % KI: 1,03–1,16; I2 = 44,4 %) höheres Brustkrebsrisiko nach sich zieht (Farvid et al. 2018). Auch in der „Sister Study" war erhöhter Konsum von rotem Fleisch mit erhöhtem Brustkrebsrisiko assoziiert (HR: 1,23; 95 % KI: 1,02–1,48, p: 0,01), wobei der Verzehr von Geflügel mit einem niedrigen Risiko für invasiven Brustkrebs einherging (HR: 0,85; 95 % KI: 0,72–1,00; p: 0,03) (Lo et al. 2020). Der Verzehr von rotem Fleisch führt zu einer Risikoerhöhung um 10 % pro 100 g pro Tag (RR pro 100 g/d: 1,10; 95 % KI: 1,03–1,18) und von weiterverarbeitetem Fleisch um 18 % pro 50 g pro Tag (RR pro 50 g/d: 1,18; 95 % KI, 1,04–1,33) (Kazemi et al. 2020).

Die prospektive Kohortenstudie „NutriNet-Santé" mit 101 279 Personen > 18 Jahren und einer medianen Beobachtungszeit von über 5,9 Jahren zeigte eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch Zuckerkonsum (n = 783; HR Q4 vs. Q1: 1,51; 95 % KI: 1,14–2,00; p-Trend: 0,0007) (Debras et al. 2020), u. a. durch Genuss von zuckerhaltigen Getränken (n = 693, HR: 1,22 für einen 100 ml/d Anstieg, 95 % KI: 1,07–1,39, p: 0,004) (Chazelas et al. 2019). Auch im „SUN"-Projekt wurde eine Erhöhung der Brustkrebsinzidenz durch regelmäßigen Konsum von Zucker-gesüßten Getränken (HR: 2,12; 95 % KI: 1,02–4,41) nachgewiesen, wobei kein Zusammenhang in der Prämenopause bestand (HR: 1,16; 95 % KI: 0,66–2,07) (Romanos-Nanclares et al. 2019).

Vitamin B6

Mehrere Studien zeigten eine Reduktion des Brustkrebsrisikos durch **Vitamin B6** um 20–22 %, Riboflavin um 55 %, Vitamin B9 um 18 %, Betacaroten um 17–28 %, Vitamin D um 15–35 %, Folsäure um 55 % (bei BRCA1-Mutationsträgern), Vitamin B12 um 52 % (bei BRCA1-Mutationsträgern) (Agnoli et al. 2016; S. J. Kim et al. 2019; Mokbel & Mokbel 2019). Der Verzehr von Gemüse der Familie der Kreuzblütler reduziert das Brustkrebsrisiko um 15–32 %, was vorwiegend durch die enthaltenden Sulforaphane und Indol-3-Carbinol bedingt ist, und Flavonoide in Früchten und Gemüse, wie Quercetin, um 12–48 % (Mokbel & Mokbel 2019). Hydroxyzimtsäuren, insbesondere von Chlorogensäuren in Kaffee, Früchten und Gemüse, gehen mit einer niedrigeren postmenopausalen Brustkrebs-Inzidenz einher (HR: 0,37, 95 % KI: 0,16–0,85; p: 0,029) (Romanos-Nanclares et al. 2020).

Vollkornprodukte

Der Konsum von **Vollkornprodukten** von mehr als sieben Mal pro Woche führt zu einem geringeren Brustkrebsrisiko (OR: 0,49; 95% KI: 0,29–0,82) (Mourouti et al. 2016). Durch den Verzehr von Vollkornprodukten wird das prämenopausale Brustkrebsrisiko gesenkt (RR: 0,82; 95 % KI: 0,70–0,97; p: 0,03), insbesondere durch den Verzehr in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter (RR: 0,74; 95 % KI: 0,56–0,99; p: 0,09) (Farvid et al. 2016), wobei die Risikoreduktion mit der Aufnahme

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

von reichlich Ballaststoffen in der Adoleszenz (RR: 0,84; 95 % KI: 0,70–1,01; p: .04) und im frühen Erwachsenenalter (RR: 0,81; 95 % KI: 0,72–0,91; p: .00) zusammenhängt (Farvid et al. 2016). Im Erwachsenenalter ist der Verzehr von braunem Reis mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert (pro 2 Portionen/Woche: Gesamtrisiko: RR: 0,94; 95 % KI: 0,89–0,99; prämenopausal: RR: 0,91; 95 % KI: 0,85–0,99), während der Verzehr von Weißbrot mit einem erhöhten Gesamtrisiko für Brustkrebs assoziiert ist (pro 2 Portionen/Woche: RR: 1,02; 95 % KI: 1,01–1,04), sowohl vor als auch nach der Menopause (Farvid et al. 2016). Eine prospektive Kohortenstudie zeigte, dass der Konsum von Vollkornprodukten das Brustkrebsrisiko um 39 bis 47 % reduziert (HR: 0,61; 95 % KI: 0,38–0,98 und HR: 0,53; 95 % KI: 0,33–0,86) (Makarem et al. 2018). Eine Metaanalyse deutet darauf hin, dass eine hohe Zufuhr von Vollkorn das relative Risiko für Brustkrebs reduziert (RR: 0.84; 95 % KI: 0,74–0,96; p: 0,009; I2: 63,8 %), wobei die inverse Assoziation lediglich in Fall-Kontroll-Studien und nicht in Kohortenstudien bestand (Xiao et al. 2018). Der Konsum von resistenter Stärke (RS)-enthaltenden Nahrungsmitteln, wie Vollkornbrot oder gekochte Kartoffeln, reduziert das Brustkrebsrisiko im Alter von 25–65 Jahren (OR: 0,34; 95 % KI: 0,19–0,59 und OR: 0,61; 95 % KI: 37–0,99) (Tajaddini et al. 2015). Zudem ist die Zufuhr von Hülsenfrüchten ein protektiver Faktor (OR: 0,01; 95 % KI: 0,03–0,13) (Tajaddini et al. 2015). Im SUN-(Seguimiento Universidad de Navarra)-Projekt, einer prospektiven Kohortenstudie über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 11,8 Jahren, zeigte sich, dass eine höhere Qualität der Kohlenhydratzufuhr gemessen über einen vordefinierten Kohlenhydrat-Qualitäts-Index (CQI) mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko (HR: 0,39; 95 % KI: 0,17–0,87) assoziiert ist (Romanos-Nanclares et al. 2021).

Kaffeekonsum

Hinsichtlich des für uns alltäglich integrierten **Kaffeegenusses** bestehen erste Hinweise, dass der Konsum von mehr als einer Tasse Kaffee pro Tag mit einer geringer postmenopausalen Brustkrebsinzidenz einhergeht (HR: 0,44; 95 % KI: 0,21–0,92) im Vergleich zu geringerem Konsum (Sanchez-Quesada et al. 2020). Erste Daten zum Epigallocatechingallat (EGCG), ein Polyphenol in Grüntee, könnte mit einer Reduktion des Brustkrebsrisikos um 15 bis 27 % (Gianfredi et al. 2018; Yu et al. 2019) einhergehen. Diese Daten sind präliminär und daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Milchprodukte

Zum Teil widersprüchliche Aussagen bestehen hinsichtlich eines Zusammenhangs des Brustkrebsrisikos und **Milchprodukten**.

Im SUN-Projekt wurde der Einfluss von Milchprodukten auf das Brustkrebsrisiko bei 10 930 Frauen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,1 Jahren untersucht, wobei eine nichtlineare Assoziation zwischen Konsum von Milchprodukten und der Brustkrebsinzidenz (p: 0,048) und eine signifikante Reduktion bei moderatem Konsum von Milchprodukten (HR Q2 vs. Q1: 0,49; 95 % KI: 0,28–0,84; HR Q3 vs. Q1: 0,49; 95 % KI: 0,29–0,84, p: 0,623) und moderatem Konsum von Milchprodukten mit reduziertem Fettanteil (HR Q2 vs. Q1: 0,58; 95 % KI: 0,35–0,97; HR Q3 vs. Q1: 0,55; 95 % KI: 0,32–0,92), p: 0,136) nachgewiesen wurde (Aguilera-Buenosvinos et al. 2021). Eine Metaanalyse zu Milch- und Joghurtprodukten konnte allerdings keinen eindeutigen Zusammenhang von höherem Fettanteil und der Entwicklung eines Mammakarzinoms feststellen (L. Chen et al. 2019). In der „Health Examinees-Gem (HEXA-G)"-Studie war für die Gesamtpopulation keine Brustkrebsrisikoreduktion in Zusammenhang mit Milchkonsum erkennbar, wobei Milchkonsum ≤ 50. Lebensjahr invers mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert war (≥ 1 Portion/Tag HR: 0,58; 95 % KI: 0,35–0,97, p-Trend: 0,0195) (Shin et al. 2019).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Zusammenfassend sind die Daten hinsichtlich einer eindeutigen Empfehlung noch nicht ausgereift. Insgesamt scheint sich aber eine ausgewogene, mediterrane, pflanzen- und ballaststoffreiche Ernährung hinsichtlich einer Reduktion des Brustkrebsrisikos positiv auszuwirken. Durch eine Ernährungsberatung und diätetische Modifikationen können Patienten darüber hinaus auf wichtige Ko-Morbiditäten hingewiesen werden, die sogar eine Mortalitätsreduktion „außerhalb" des Mammakarzinom-Risikos bewirken können.

Hyperinsulinämie/IGF-1

Hyperinsulinämie

Die Assoziation „westlicher" Ernährungsgewohnheiten („high-carbohydrate diet") und der konsekutiven Hyperalimentation und Adipositas und Diabetes mellitus erscheint von großer Wichtigkeit, da gerade Insulin u. a. durch Bindung an die Rezeptoren der Tyrosinkinase-Familie seine Wirkung als Wachstumsfaktor voll entfalten kann (z. B. IGF-1/IGFBP-3).
Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird durch Adipositas und Diabetes mellitus, Insulinresistenz und der resultierenden Hyperinsulinämie und erhöhte IGF-1-Spiegel gesteigert (Kang et al. 2018; Lann & LeRoith 2008). Murphy et al. zeigten, dass erhöhte IGF-1-Konzentrationen mit einem um 11 % höheren Brustkrebsrisiko pro 5 nmol/l assoziiert sind (HR pro 5 nmol/l Erhöhung von IGF-1: 1,11; 95 % KI: 1,07–1,16). Eine Erhöhung der IGF-1-Konzentration pro 5 nmol/l kann mit einer Steigerung des Brustkrebsrisikos einhergehen (OR: 1,05; 95 % KI: 1,01–1,10; p: 0,02), insbesondere bei ER+-Tumoren und nicht bei ER–-Tumoren (Murphy et al. 2020).

Alkohol

Alkoholkonsum

Alkoholkonsum ist unabhängig von der Art des alkoholischen Getränks und abhängig vom täglichen Alkoholkonsum mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Brustkrebs und einem negativen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit assoziiert (Chen et al. 2011; De Cicco et al. 2019; Y Liu et al. 2015; Smith-Warner et al. 1998). Alkohol erhöht das Brustkrebsrisiko sowohl prä- als auch postmenopausal bereits bei einem geringen regelmäßigen Konsum (≤ 1 Getränk/Tag, ≤ 12,5 g/Tag) um 4–15 % (Y Liu et al. 2015). Eine Metaanalyse zeigt einen Anstieg des Brustkrebsrisikos prämenopausal um 5 % und postmenopausal um 9 % pro 10 g Alkohol pro Tag (n = 4 227: RR: 1,05; 95 % KI: 1,02–1,08 bzw. n = 35 221: RR: 1,09; 95 % KI: 1,07–1,12) (De Cicco et al. 2019; Research 2018). Eine Kohortenstudie geht von einem 8 % höheren postmenopausalen Brustkrebsrisiko pro 10 g Alkohol/Tag aus (RR: 1,08, 99 % KI: 1,05–1,11) (Key et al. 2019). Alkoholkonsum erhöht das Risiko tendenziell stärker für Hormonrezeptorpositive und invasiv-lobuläre Tumoren (Chen et al. 2011; Y Liu et al. 2015). Im „SUN"-Projekt zeigte sich, dass Binge Drinking („Komasaufen") mit einem höheren Brustkrebsrisiko einhergeht (HR: 1,76; 95 % KI: 1,03–2,99) und in einem 2-fach erhöhten prämenopausalen Brustkrebsrisiko resultiert (HR: 2,06; 95 % KI: 1,11–3,82) (Sanchez-Bayona et al. 2020).
In einer gepoolten Analyse verschiedener prospektiver Studien mit 32 2647 Frauen, darunter 4 335 mit Brustkrebs, wurde über einen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren unabhängig von der Alkoholsorte eine relative Risikoerhöhung von 1,09 (95 % KI: 1,04–1,13) pro 10 g Alkohol/Tag (ca. 0,75–1 Getränk) und von 1,41 (95 % KI: 1,18–

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

1,69) bei einer Alkoholgesamtaufnahme von 30–60 g/Tag (ca. 2–5 Getränke) nachgewiesen (Smith-Warner et al. 1998). Fall-Kontroll-Studien zeigten eine dosisabhängige Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei einem Alkoholkonsum < 25 bzw. 30 Jahren, wobei ein 34%iger Anstieg des prämenopausalen Brustkrebsrisikos pro 13 g Alkohol/Tag (ca. 1 Getränk/Tag) zu verzeichnen ist (Y Liu et al. 2015). Die „Nurses' Health Study II" (NHS II) zeigte bei einem Alkoholkonsum von ≥ 15 g/Tag eine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos um 34 % (RR: 1,34; 95 % KI: 1,00–1,80) und bei einem Alkoholkonsum von 10 g/Tag eine dosisabhängige Erhöhung um 11 % vor der ersten Schwangerschaft (RR: 1,11; 95 % KI: 1,00–1,23) und um 9 % nach der ersten Schwangerschaft (RR: 1,09; 95 % KI: 0,96–1,23) (Y Liu et al. 2015). Das Brustkrebsrisiko steigt in Abhängigkeit des Zeitintervalls zwischen Menarche und erster Schwangerschaft an, wobei es bei einem Alkoholkonsum von 10 g/Tag vor der ersten Schwangerschaft zu einem Anstieg des Brustkrebsrisikos um 14 % bei einem Intervall von 10–14 Jahren zwischen Menarche und erster Schwangerschaft und um 25 % bei einem Intervall von ≥ 15 Jahren kommt (Y Liu et al. 2015). Erhöhte Vitamin-B6-Konzentration scheint bei einem Alkoholkonsum (≥ 7 g/Tag) mit einem niedrigerem Brustkrebsrisiko assoziiert zu sein (RR: 0,71; 95 % KI: 0,51–0,99) (Agnoli et al. 2016). Eine Steigerung der Folsäureaufnahme von 100 µg pro Tag bei moderatem Alkoholkonsum ist mit einer Brustkrebsrisikoreduktion verbunden (RR: 0,90, 95 % KI: 0,85–0,97) (Mokbel & Mokbel 2019).

Welcher Mechanismus der positiven Korrelation zwischen Alkohol und Brustkrebsrisiko zugrunde liegt, wird unterschiedlich diskutiert. Alkohol scheint auf Zellen der Brustdrüse einen direkt karzinogenen Effekt zu haben und wirkt möglicherweise als Tumorpromotor (Brooks & Zakhari 2013). Ethanol fördert epithelialmesenchymale Transition, Tumorwachstum und Metastasierung und resultiert in einer Erhöhung der Östrogenkonzentration durch Erhöhung der DHEAS-Konzentration, Steigerung der Aromataseaktivität, Hemmung von östrogenabbauenden Enzymen, Reduktion der Melatoninsekretion, die zur Hemmung der Östrogenproduktion führt, sowie durch Erhöhung des oxidativen Stress und Hemmung des Steroidabbaus (De Cicco et al. 2019; Y Liu et al. 2015). Zudem kann hoher Alkoholkonsum zu einer geringeren Bioverfügbarkeit von Folsäure führen, was für DNA-Synthese und Reparatur relevant ist (De Cicco et al. 2019; Y Liu et al. 2015).

Nikotinabusus

Nikotinabusus ist als Noxe für verschiedene Arten von Erkrankungen bekannt. Eine Studie aus dem Jahr 2017 (Jones et al. 2017) ergab, dass Rauchen bei bestimmten Frauen mit einem bescheidenen, aber signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden war, darunter:

- Frauen, die im Jugendalter oder im Alter von 17 Jahren mit dem Rauchen begonnen haben.
- Frauen, die vor oder zum Zeitpunkt ihrer ersten Periode mit dem Rauchen begonnen haben.
- Frauen, die 1 bis 4 Jahre nach ihrer ersten Periode mit dem Rauchen begonnen haben.
- Frauen mit Brustkrebs in der Familienanamnese, die zu irgendeinem Zeitpunkt in ihrem Leben geraucht haben.
- Frauen im gebärfähigen Alter, die Träger der BRCA2-Mutation sind.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

- Frauen, die mindestens 10 Jahre geraucht haben.
- Frauen, die weniger als 20 Jahre mit dem Rauchen aufgehört haben.
- Frauen, die vor ihrer ersten Vollschwangerschaft mehr als 5 Jahre geraucht haben.
- Frauen, die mehr als fünf Zigaretten pro Tag geraucht haben.

Nachdem Rauchen zu den größten Noxen gehört und in Zusammenhang mit der Entwicklung vieler Erkrankungen wie auch mit der Entstehung und Prognose eines Mammakarzinom in Zusammenhang stehen kann, sollte es in jedem Fall vermieden werden.

Vitamin-D-Defizienz

Vitamin D wird zu 20 % aus der Nahrung (Vitamin D2 und D3) aufgenommen und zu 80 % durch UVB-Strahlung aus Pro-Vitamin D3 (7-Dehydrocholesterol) in der Haut über Pre-Vitamin D3 in Vitamin D3 umgewandelt (Crew et al. 2019; Jeon & Shin 2018). Das Prohormon Vitamin D (Vitamin D2 und D3, Calciol) wird durch Hydroxylierung in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D, Calcidiol) und in der Niere durch Hydroxylierung in die aktive Form 1α,25-Dihydroxyvitamin D (1α,25(OH)2D, Calcitriol) metabolisiert, die dann durch Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor, der als Transkriptionsfaktor fungiert, seine biologische Wirkung entfalten kann (Crew et al. 2019; Jeon & Shin 2018).
Hinweise auf eine präventive Wirksamkeit von Vitamin D (Gandini et al. 2011; Giammanco et al. 2015; Yin et al. 2010; Zeeb & Greinert 2010) werden angenommen. Während beim Kolonkarzinom die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien eine eindeutige Assoziation zwischen einer erniedrigten Vitamin-D-Konzentration und einem erhöhten Erkrankungsrisiko zeigen (Yin et al. 2011), gibt es zum Mammakarzinom Studien, die die Datenlage noch nicht klar einordnen.
Vitamin D scheint in vitro eine anti-proliferative und immunmodulierende Wirkung auf Tumorzellen sowie möglicherweise auch eine wachstumshemmende Wirkung in vivo zu besitzen. Dabei hat die Interaktion zwischen dem Vitamin und seinem auf zahlreichen Zellen exprimierten Rezeptor, der als Transkriptionsfaktor gilt, eine besondere Bedeutung (Pandolfi et al. 2017). Die Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptors induziert den natürlichen programmierten Zelltod (Apoptose und Autophagie). Eine Deaktivierung des Rezeptors wird gehäuft in der metastasierten Brustkrebssituation gefunden. Eine amerikanische Untersuchung an unterschiedlichen Mammakarzinom-Zelllinien konnte die anti-proliferative Wirkung von Vitamin D in luminalen Mammakarzinom-Zellen zeigen (Tavera-Mendoza et al. 2017).

Vitamin-D-Defizienz und Brustkrebsrisiko

Ferner wird eine Rolle der Vitamin-D-Defizienz als Ko-Faktor in der Kanzerogenese diskutiert, was besonders in der postmenopausalen Situation von Bedeutung zu sein scheint (Bauer et al. 2013). Allerdings zeigt eine große, auf 30 prospektiven Studien basierende Metaanalyse von Kim und Je (2014) lediglich eine schwache Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Inzidenz von Brustkrebs (pooled RR: 0,92; 95 % KI: 0,83–1,02), während Brustkrebspatientinnen mit hohen Vitamin-D-Spiegeln eine signifikant niedrigere Mortalität (pooled RR: 0,58; 95 % KI: 0,40–0,85) und Gesamtmortalität (pooled RR: 0,61; 95 % KI: 0,48–0,79) aufwiesen (Y. Kim & Je 2014). Vitamin D scheint also insbesondere im Hinblick auf die Prognose der am Mammakarzinom erkrankten Frauen von Bedeutung zu sein (Y. Kim & Je 2014; Mohr et al. 2014).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Die Diskussion um die Bedeutung von Vitamin D ist insofern schwierig, da keine randomisierten Doppelblindstudien zur konkreten Fragestellung des direkten und univariaten Zusammenhangs vorliegen. So ist bei Frauen, die körperlich wenig aktiv sind, der Vitamin-D-Spiegel niedriger als bei körperlich aktiven Frauen. Der gleiche Zusammenhang gilt für Frauen mit erhöhtem Body-Mass-Index (Chlebowski 2011; Jacobs et al. 2011). Chlebowski konnte in einer Untersuchung mit 36 282 Frauen der WHI-Studie zeigen, dass die Vitamin-D-Konzentration nur dann mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko assoziiert war, wenn weder die körperliche Aktivität noch der BMI der untersuchten Frauen in die Analyse mit einbezogen wurden (Chlebowski et al. 2008). Beide Faktoren – hoher BMI und geringe körperliche Aktivität – gelten als etablierte Risikofaktoren für Brustkrebs. Eine gepoolte Analyse von elf Fall-Kontroll-Studien von Mohr et al. (2011) kam zu dem Schluss, dass ein 25(OH)D-Serumspiegel von mehr als 47 ng/ml mit einem um 50 % niedrigeren Krebsrisiko verbunden ist (Mohr et al. 2011).

geringe körperliche Aktivität

Song veröffentlichte 2019 eine Übersichtsarbeit zu 68 prospektiven Studien aus aller Welt, um den Zusammenhang von Vitamin-D-Blutspiegeln und Brustkrebsrisiko darzustellen. 39 095 Brustkrebsfälle und 53 060 Kontrollen wurden einbezogen. Ein höherer Vitamin-D-Spiegel ging mit vermindertem Risiko für Brustkrebs einher (Song et al. 2019).

Eine Steigerung der Vitamin-D-Spiegels um 5 nmol/l ist mit einem 6%igen Rückgang des Brustkrebsrisikos assoziiert (OR: 0,94, 95 % KI: 0,93–0,96), sowohl prämenopausal (OR: 0,96, 95 % KI: 0,93–0,99) als auch postmenopausal (OR: 0,96, 95 % KI: 0,94–0,98), und eine Erhöhung der Vitamin-D-Zufuhr um 400 IU/Tag resultiert in einem um 3 % niedrigeren Brustkrebsrisiko (gepooltes OR: 0,97; 95 % KI: 0,92–1,02) (Song et al. 2019).

Auch eine Metaanalyse von Estébanez et al. zeigte den protektiven Effekt von 25(OH)D hinsichtlich der Entstehung von Brustkrebs (Kohortenstudien: RR: 0,85, 95 % KI: 0,74–0,98; Fall-Kontroll-Studien: OR: 0,65, 95 % KI: 0,56–0,76), wobei lediglich prämenopausal ein günstiger Effekt zu bestehen scheint (OR: 0,67, 95 % KI: 0,49–0,92) (Estebanez et al. 2018).

Die folgende Tabelle (Tabelle 1) gibt einen kurzen Überblick über die Einschätzung einer Vitamin-D-Defizienz.

Andere große Studien können allerdings einen eindeutigen Zusammenhang nicht bestätigen, beispielsweise von Dimitrakopoulou et al. (2017), der Zusammenhänge zwischen zirkulierenden 25(OH)D-Spiegeln und dem Risiko für 7 Krebsarten einschließlich Brustkrebs untersuchte. Anhand von Daten aus großen genetischen epidemiologischen Netzwerken fanden die Autoren wenig Anhaltspunkte für einen linearen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Brustkrebsrisiko (OR: 1,05; 95 % KI: 0,89–1,24). Mit den Ergebnissen anderer Studien unterstützen sie das routinemäßige Vitamin-D-Screening und die Supplementation nicht als primäre Strategie zur Prävention von Brustkrebs (Dimitrakopoulou et al. 2017).

Skaaby et al. (2014) fanden ähnliche Ergebnisse in ihrer prospektiven Kohortenstudie mit 12 204 dänischen Frauen. Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren war der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und Brustkrebsinzidenz nicht signifikant (HR: 1,02; 95 % KI: 0,96–1,09) (Skaaby et al. 2014).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Tabelle 1 *Vitamin-D-Serumspiegel*

Vitamin-D-Serumspiegel

Kategorie	National Institutes of Health (ng/ml)	Endocrine Society (ng/ml)
Defizienz	< 12	< 20
Erniedrigt	12 bis < 20	21 bis 29
Ausreichend	≥ 20	≥ 30
Erhöht	> 50	> 100[a]

a Vitamin-D-Intoxikationserscheinungen können bei 25(OH)D-Serumspiegeln über 150 ng/ml auftreten.
Quellen: (Holick et al. 2011; Ross et al. 2011)

Daten einer Subanalyse der VITAL-Studie zeigen einen positiven Effekt für das fortgeschrittene Mammakarzinom durch Vitamin D (Chandler et al. 2020). Der beste Schutzeffekt (38 % Risikoreduktion) findet sich in Kombination mit einem normalem Body Mass Index (Chandler et al. 2020). Bei Übergewichtigen wird vermutlich der Vitamin-D-Effekt „verdünnt", sodass eine höhere Dosis diskutiert werden müsste (Zgaga 2020).

Vom Deutschen Krebsforschungszentrum, Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung, wird 2021 von Niedermaier geschätzt, dass mittels Vitamin-D-Supplementation mit 1 000 IE pro Tag/Person in über 50 Jahren in Deutschland 30 000 Krebstodesfälle verhindert werden könnten (Niedermaier et al. 2021). Basis dieser Schätzung sind Daten aus drei Metaanalysen aus 2019 mit dem Ergebnis der Reduktion der Krebsmortalität allgemein um 13 %.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist der prospektive epidemiologische Nachweis eines Zusammenhangs zwischen 25(OH)D-Serumspiegel und Brustkrebsrisiko nach wie vor nicht abschließend geklärt (McNamara & Rosenberger 2019). Zur Vorbeugung von Brustkrebs kann derzeit daher kein routinemäßiges Vitamin-D-Screening und keine bestimmte Supplementierung empfohlen werden.

Vitamin D-Defizienz (Serum 25(OH)D-Konzentrationen unter 20 ng/ml) ist insbesondere in nördlichen Breitengraden und bei Älteren und Schwarzen häufig. Das „Institute of Medicine (IOM)" empfiehlt die Aufnahme von 600 IU Vitamin D/Tag bei Frauen < 70 Jahren. Das derzeit am meisten eingesetzte Einnahmeschema mit 1 000 IU Vitamin D/Tag resultiert in einer Erhöhung der 25(OH)D-Konzentration um ca. 10 ng/ml, sodass für das Erreichen einer Serumkonzentration von 25(OH)D von über 40–50 ng/ml, die vermutlich mit einer Brustkrebsrisikoreduktion einhergeht, ca. 3 000–4 000 IU Vitamin D/Tag konsumiert werden müssten (Crew et al. 2019).

empfohlene Vitamin-D-Einnahme

- Ein Zusammenhang zwischen Menopause-Status, Vitamin-D-Spiegel und Brustkrebsrisiko bzw. -mortalität wird angenommen.
- Vitamin-D-Rezeptor-Polymorphismen können Brustkrebsrisiko und -mortalität beeinflussen. Die Rolle der Vitamin-D-Rezeptoren in der Ätiologie von Krebs ist jedoch immer noch unklar.
- Trotz fehlender eindeutig nachgewiesener Kausalzusammenhänge und inkonsistenter Beweise aus Beobachtungsstudien haben das Screening auf Vitamin-D-Mangel und die Supplementierung in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

- Ein besseres Verständnis der komplexen Beziehung zwischen dem 25(OH)D-Status und dem Brustkrebsrisiko kann sich aus gut konzipierten verblindeten, randomisierten Studien ergeben.
- Die Einnahme sollte nur unter kontrollierten Bedingungen erfolgen, d. h. über regelmäßige Blutspiegelmessungen kontrollierte Werte, die im Normbereich liegen. Überdosierungen sind schädlich und damit zu vermeiden.

Hormonelle Kontrazeption

Der Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko und Anwendung hormoneller Kontrazeptiva ist nicht abschließend geklärt und rangiert von keiner bis zu einer geringen Erhöhung.

Eine prospektive Kohortenstudie mit 1,8 Mio. Frauen in Dänemark zwischen 15 und 49 Jahren, bei der 11 517 an Brustkrebs erkrankten, ergab über eine Nachbeobachtungszeit von 10,9 Jahren für Brustkrebs ein relatives Risiko von 1,2 (95 % KI: 1,14–1,26) Die absolute Risikoerhöhung war gering und betrug 13 Fälle pro 100 000 Anwendungsjahre bzw. 1 zusätzliches Mammakarzinom pro 7 690 Frauen pro Anwendungsjahr (Morch et al. 2017).

Eine aktuelle Studie hat Daten aus nationalen Registern von 256 661 zwischen 1939 und 1970 geborenen und in der United Kingdom Biobank erfassten Frauen für die Einnahme oraler Kontrazeptiva zusammengetragen, aus der sich ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs ergab, wenn die Nachbeobachtungszeit auf ein Alter bis 55 Jahren begrenzt wurde (OR: 1,10; 95 % KI: 1,03–1,17), jedoch nicht für die gesamte Zeitspanne (Karlsson et al. 2021). Es bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit für Brustkrebs bei ehemaligen Anwendern nur unmittelbar (≤ 2 Jahre) nach Absetzen der oralen Kontrazeption (HR: 1,55; 95 % KI: 1,06–2,28), dies auch im Gegenteil zu der protektiven Assoziation für Eierstock- und Endometriumkrebs (bis zu signifikant blieb 35 Jahre nach der letzten Anwendung oraler Kontrazeptiva).

Die Datenlage ist noch immer sehr inhomogen, letztendlich scheint die Risikoerhöhung unabhängig vom Applikationsweg oder der Zyklizität, möglicherweise aber von der Gestagen-Komponente (Levonorgestrel: RR 1,93 (95 % KI 1,18–3,16), nicht jedoch Norethisteron- und Desogestrelpräparate) oder der Dauer des Gebrauchs abhängig sein (Morch et al. 2017; White 2018).

Zusammengefasst spricht die aktuelle Datenlage für ein, wenn überhaupt, höchstens gering erhöhtes Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Brustkrebsrisiko und hormonelle Kontrazeption

Die meisten Frauen, die sich für die Anwendung dieser Verhütungsmethoden entscheiden, setzen sich jedoch keinem langfristigen Brustkrebsrisiko aus und profitieren wahrscheinlich von einer Reduktion anderer Krebsarten wie Kolon-, Endometrium-, Ovarialkarzinom im späteren Leben (White 2018). Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um insbesondere das Brustkrebsrisiko von nichtoralen kombinierten Kontrazeptiva oder sehr niedrig dosierten Intrauterinsystemen zu bestimmen.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Hormonersatztherapie

Die Hormonersatztherapie (HRT) in der Peri- und Postmenopause ist allen anderen Maßnahmen zur Bekämpfung klimakterischer Beschwerden überlegen, geht aber mit oft großen Bedenken in der Bevölkerung bezüglich der onkologischen Sicherheit einher. Da die Gesundheit der individuellen Patientin im Fokus der ärztlichen Beratung steht, sollten die Risiken und Benefits nach der aktuell verfügbaren Datenlage offen diskutiert werden.

Die Women's Health Initiative Study, in der über 27 000 Frauen mit einem medianen Alter von 63 Jahren in einen ET- (konjugierte equine Östrogenen (CEE)) vs. einen EPT-Arm (CEE + Medroxyprogesteronacetat (MPA)) randomisiert wurden, zeigte nach einer Nachbeobachtungszeit von über 20 Jahren ebenso eine signifikante Inzidenzsteigerung für die kombinierte HRT über 5,6 Jahre (HR: 1,28; 95 % KI: 1,13–1,45; $p < 0{,}001$) ohne signifikante Erhöhung der Karzinom-bedingten Mortalität (HR: 1,35; 95 % KI: 0,94–1,95; $p = 0{,}11$) und der Gesamtmortalität (HR: 1,02; 95 % KI: 0,96–1,08) (Chlebowski et al. 2016; Manson et al. 2017).

In der Subgruppe der hysterektomierten ET-Anwenderinnen ergab sich nach einer medianen Anwendungsdauer von 7,2 Jahren keine Steigerung der Inzidenz (HR: 0,78; 95 % KI: 0,65–0,93; $p = 0{,}005$) und sogar eine signifikant niedrigere erkrankungsspezifische Mortalitätsrate mit einer HR von 0,60 (95 % KI: 0,37–0,97; $p = 0{,}04$) (Chlebowski, Anderson et al. 2020).

Daten zur vaginalen Applikation der ET in der WHI-Studie wiesen nach einem medianen Follow-up von 7,2 Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen vaginaler Östrogentherapie und Nichtanwenderinnen nach (Crandall et al. 2018).

Die risikosteigernde Bedeutung von synthetischen Progestinen im Vergleich zu mikronisiertem Progesteron im Rahmen einer HRT wurde in der Metaanalyse von Asi et al. (2016) mit über 86 000 postmenopausalen Patientinnen mit einem Altersmedian von 59 Jahren und einem Follow-up bis zu 20 Jahren dargestellt. Eine HRT mit mikronisiertem Progesteron war mit einem geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert (RR: 0,67; 95 % KI: 0,55–0,81) (Asi et al. 2016).

Million Women Study

In der Million Women Study bestand die Inzidenzsteigerung unabhängig vom Alter der Patientin und von Mono- oder Kombinationstherapie bei Beginn der HRT (Beral & Million Women Study 2003; Beral et al. 2011). In der WHI-Studie wurde erst ab 3 Jahren bei Frauen mit vorausgehender Hormoneinnahme, aber nicht vor einem Intervall von 4 Jahren ohne Hormontherapie zuvor eine Risikosteigerung gesehen.

Das Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, steigt mit der Einnahmedauer, unabhängig davon, ob ein Östrogen-Monopräparat oder ein Östrogen-Gestagen-Präparat angewendet wurde. In der Million Women Study wiesen ET-Anwenderinnen mit einer Einnahmedauer von mehr als 5 Jahren eine Risikosteigerung im Vergleich zu Anwenderinnen mit einer Einnahmedauer unter 5 Jahren auf (Beral et al. 2011).

Die Million Women Study zeigte, dass das Risiko zwei Jahre nach Absetzen der HRT noch gering erhöht ist (RR: 1,16) und sich 4 Jahre nach Absetzen der HRT auf das von Nichtanwenderinnen adjustiert hat (RR: 0,99) (Beral et al. 2011).

Nebenwirkungsprofil bei HRT: In der Women's Health Initiative Study liegt die erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen, für EPT und ET möglicherweise am für diese Fragestellung z. T. falschen Patientinnengut (66 % > 60 J., 35 % Hypertonus, 50 % Nikotinabusus, 79 % Adipositas!), allerdings zeigt nichtsdestotrotz die Auswertung der Daten bei Frauen, die kurz postmenopausal (50–59 J.) mit der EPT begonnen haben, ein erhöhtes, aber eventuell tolerierbares Mamma-

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

karzinomrisiko (HR: 1,21; 95 % KI: 0,81–1,80) und eine nicht unbeeinflusste Zahl für koronare Herzkrankheit (KHK) (HR: 1,34; 95 % KI: 0,82–2,19), jedoch die Reduktion von kolorektalen Karzinomen, Frakturen und insbesondere der Gesamtmortalität (HR: 0,67; 95 % KI: 0,43–1,04) (Manson et al. 2017).
Vor allem wird in dieser Studie deutlich, dass die alleinige Östrogen-Therapie hysterektomierter Frauen in dieser Gruppe eher vor KHK schützt (HR: 0,60; 95 % KI: 0,35–1,04) und das Mammakarzinomrisiko zumindest nicht negativ beeinflusst (HR: 0,82; 95 % KI: 0,50–1,34). Zur Prävention sollte sie aber mit diesem Ziel nicht empfohlen werden, da zwar viele Studien in diese Richtung weisen, die Datenlage aber doch heterogen ist.

- Die Inzidenz für Brustkrebs unter HRT ist nachweislich, aber in einem eher geringen Ausmaß erhöht. Dieses hängt von den eingesetzten Substanzen, deren Applikationsweg und der Dauer der Anwendung ab und liegt unter dem anderer Lebensstilfaktoren, z. B. Adipositas, Alkohol oder Bewegungsarmut. Die Risikoerhöhung ist wenige Jahre nach dem Absetzen der Hormone nicht mehr nachweisbar.
- Das individuelle Risiko ist im Gespräch mit der Patientin unter Abwägung der Belastung durch klimakterische Beschwerden zu diskutieren.
- Eine Östrogen-Monotherapie sollte aufgrund des erhöhten Endometriumkarzinom-Risikos ausschließlich bei hysterektomierten Patientinnen durchgeführt werden und ist am ehesten parenteral zu empfehlen.
- Die Brustkrebsinzidenz erscheint bei perimenopausalem Beginn einer HRT möglicherweise aufgrund der höheren Gesamtlänge der Durchführung (keine Adjustierung hierzu durchgeführt) leicht erhöht. Nach einem Abstand zur Menopause von > 10 Jahren wird der Beginn einer HRT nicht mehr empfohlen, da zwischenzeitlich meist vaskuläre Alterungsprozesse aufgetreten sind und in Kombination mit einer leichten Aktivierung von Gerinnungsfaktoren kardiovaskuläre Risiken resultieren.
- Gemäß der Langzeitauswertung der WHI-Studie war eine HRT für 5–7 Jahre nicht mit einer erhöhten brustkrebsspezifischen und Gesamt-Mortalität assoziiert.

Sport und körperliche Aktivität

Die Einhaltung eines BMI von 18–25 wirkt sich positiv hinsichtlich eines niedrigen Brustkrebsrisikos aus im Bergleich zu deutlich höheren, aber auch niedrigeren Werten. Eine Gewichtszunahme in der Postmenopause von im Schnitt 10 kg wirkt sich negativ aus (Ellingjord-Dale et al. 2021).

positiver, präventiver Einfluss

Körperliche Aktivität hat einen positiven, präventiven Einfluss auf die Inzidenz zahlreicher maligner Erkrankungen. Epidemiologische Studien haben den günstigen Einfluss von Sport auf die Reduktion des Mammakarzinom-Risikos untersucht. Zahlreiche Studien belegen, dass durch Sport und körperliche Aktivität das relative Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms gesenkt werden kann (Bernstein et al. 1994; D'Avanzo et al. 1996; Gammon et al. 1998; Niehoff et al. 2019; Thune et al. 1997; Wu et al. 2012). Eine aktuelle prospektive Kohortenstudie mit 15 550 Patienten bestätigt unabhängig einer vorliegenden Mutation in BRCA1 und 2 für eine Hochrisikosituation für Brustkrebs eine 20%ige Reduktion der Inzidenz durch höhere physische Aktivität (Kehm et al. 2020).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Bei genauerer Betrachtung der Ursachen zeigt sich, dass eine umfassende Analyse zahlreicher Effekte notwendig ist. Diskutiert werden unter anderem die folgenden Interaktionen:

- Reduktion der Östrogen- und Androgenproduktion insbesondere in der Postmenopause (Reduktion des adipösen „Aromatase-Pools") sowie Erhöhung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) (Friedenreich et al. 2010; McTiernan, Tworoger, Rajan, et al. 2004; McTiernan, Tworoger & Ulrich 2004; Neilson et al. 2009)
- Reduktion des Körpergewichts und des abdominalen Fettanteils und damit einhergehende Beeinflussung der Konzentration von Adipokinen: Abnahme von Leptin und Zunahme von Adiponektin (Friedenreich et al. 2011; Neilson et al. 2009; Sturgeon et al. 2016)
- Aktivierung zellulärer „Entgiftungsmechanismen" (z. B. Aufrechterhaltung des Zellschutzes gegenüber freien Radikalen)
- erhöhte DNA-Methylierung (Boyne et al. 2018)
- immunmodulatorische und antiinflammatorische Effekte: verstärkte antitumorale Immunität durch Erhöhung der intratumoralen Ratio von CD8+ zytotoxischen T-Zellen und FoxP3+ Treg-Zellen (Hagar et al. 2019)
- epigenetische Veränderungen mit Reduktion der Konzentration pro-inflammatorischer Marker wie TNF-α, IL-6, CRP im Plasma
- Normalisierung des Glukose-Stoffwechsels und „Verlust" der peripheren Insulinresistenz (Abnahme von Insulin, C-Peptid, IGF-1) (Friedenreich et al. 2011; Kaaks, 1996; Neilson et al. 2009)

Reduktion des Brustkrebsrisikos durch körperliche Aktivität

Sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause führt körperliche Aktivität zu einer Reduktion des relativen Risikos, an Brustkrebs zu erkranken (X. Chen et al. 2019). Körperliche Aktivität scheint bei Patientinnen mit familiärer Brustkrebsbelastung insbesondere in der Postmenopause und weniger in der Prämenopause hinsichtlich der Reduktion des Brustkrebsrisikos bedeutend zu sein (Niehoff et al. 2019). Die mittlere Reduktion des Brustkrebsrisikos durch körperliche Aktivität beträgt ca. 16 % in der Adoleszenz, 8 % im frühen Erwachsenenalter, 15 % im mittleren Erwachsenenalter und 17 % ≥ 50. Lebensjahr (Romieu et al. 2017). Besonders im frühen Alter von 5 bis 19 Jahren kann durch Sport (≥ 7 h/Woche vs. < 1 h/Woche) das Brustkrebsrisiko reduziert werden, wobei bei BRCA-1/2-Mutationsträgern im Alter von 12 bis 17 Jahren durch moderate körperliche Aktivität eine Risikoreduktion von bis zu 38 % einhergeht (Lammert et al. 2018; Niehoff et al. 2017). Körperliche Aktivität zwischen Menarche und erster Schwangerschaft im Abstand von ≥ 20 Jahren ist mit einer Reduktion des Brustkrebsrisikos assoziiert (Liu et al. 2016).

Die internationale EPIC-Kohortenstudie mit 257 805 Frauen, davon 8 037 invasive Mammakarzinome, konnte in 11,6 Jahren Nachbeobachtung eine Reduktion des Brustkrebsrisikos um 8 % bei moderater körperlicher Aktivität und um 13 % bei hoher körperlicher Aktivität zeigen (HR: 0,92; 95 % KI: 0,86–0,99; HR: 0,87; 95 % KI: 0,79–0,97, p-Trend = 0,002), wobei bei Frauen > 50. Lebensjahr die größte Risikoreduktion durch gesteigerte körperliche Aktivität (HR: 0,86, 95 % KI: 0,77–0,97), und vor dem 50. Lebensjahr durch moderate körperliche Aktivität (HR: 0,78, 95 % KI: 0,64–0,94) erreicht wird und körperliche Aktivität v. a. das Risiko für ER+/PR+ Tumoren zu reduzieren scheint (Steindorf et al. 2013). Die Interpretation dieser Daten (in der Studie wurden moderate und gesteigerte Aktivität hinsichtlich

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Mammakarzinom-Inzidenz und Steroidrezeptor-Status differenziert) zeigt jedoch deutliche Limitationen, da eine differenziertere Betrachtung weitere Faktoren miterfassen müsste (familiäre Belastung, Brustgröße, Parenchymdichte, Ernährung, BMI etc.) (Steindorf et al. 2013).
Körperliche Aktivität (7,5–15 MET-h/Woche bzw. 2,5 bis 5 Stunden/Woche mäßigintensive Aktivität wie zügiges „Walking") ist mit einem 6–10 % geringerem Brustkrebsrisiko assoziiert (Matthews et al. 2020). Durch moderate körperliche Aktivität in der Freizeit (ca. 3–4 Stunden Walking/Woche) kann das Brustkrebsrisiko gesenkt werden (Chlebowski 2013). Das SUN-Projekt mit 10 812 Frauen und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,8 Jahren zeigte, dass körperliche Aktivität in der Freizeit (LTPA) (> 16, MET-h/Woche) mit einem signifikant geringeren Brustkrebsrisiko (HR: 0,55; 95 % KI: 0,34–0,90) einhergeht im Vergleich zur wenig körperlicher Aktivität (≤ 6 MET-h/Woche) (Sanchez-Bayona et al. 2021).
Empfohlene Maßnahmen:

Spätestens mit Beginn der Menopause mindestens 3–4 Sporteinheiten von ≥ 45 min Dauer pro Woche

- Mindestens 3–4 Sporteinheiten von mindestens 45 Minuten Dauer pro Woche (Ausdauersport/aerob – zumindest ununterbrochenes „Walking"). Einige Studien belegen eine Zunahme der Risikoreduktion durch gesteigerte Aktivität.
- Eine gesteigerte körperliche Aktivität muss spätestens mit Beginn der Menopause (idealerweise bereits früher) etabliert werden und dauerhaft und regelmäßig fortgeführt werden.

Der wahre Benefit einer selbstverantwortlichen Etablierung sportlicher Aktivität im Alltag, idealerweise mit einer Korrektur der nutritiv bedingten Risikofaktoren, liegt dann in einer effektiven Reduktion nicht nur maligner, sondern auch kardiovaskulärer, diabetischer, osteologischer und neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen.

Operative Prävention: Risikoreduzierende Mastektomie und Ovarektomie

Operative Präventionsmaßnahmen finden Anwendung im Fall einer sicher nachgewiesenen pathogenen Mutation in einem Hochrisikogen (s. Kapitel Genetik).
Aktuelle Daten einer Metaanalyse weisen aber darauf hin, dass beriatrische Operationen eine Risikoreduktion um bis zu 49 % für ein Mammakarzinom bewirken können (RR: 0,51; 95 % KI: 0,31–0,83; I2 = 92 %; 6 Studien) (Ishihara et al. 2020). Derzeit können aber noch keine eindeutigen Empfehlungen aus der noch geringen Datenlage abgeleitet werden.

Medikamentöse Prävention

Mammakarzinom-Präventivstudien

Wesentliche Voraussetzung für die Gewinnung valider Daten ist die Beteiligung an Mammakarzinom-Präventionsstudien. In Deutschland ist die Teilnahmebereitschaft von Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko im Gegensatz zu vergleichbaren internationalen Studien gering. Daten zur Wirksamkeit der medikamentösen Prävention liegen im Rahmen europäischer und internationaler Studienkonzepte vor. Derzeitige Einsatzbereiche betreffen vor allem Hochrisikopatientinnen mit nachgewiesener Mutation (s. Kapitel Genetik), Studienergebnisse wurden darüber hinaus aber am häufigsten für die Prävention bei allgemeiner Risikosituation für ein

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Mammakarzinom oder bereits bei eingetretener Erkrankung im Sinne einer sekundären Prävention veröffentlicht.

Tamoxifen

Eine Metaanalyse von 48 randomisiert kontrollierten Studien mit 271 161 Frauen wies eine Risikoreduktion von ER+-Brustkrebs in der Prä- und Postmenopause durch Tamoxifen nach (Gesamt-RR: 0,708; 95 % KI: 0,595–0,842, p < 0,001), wobei jedoch Subgruppenanalysen lediglich für 20 mg Tamoxifen einen protektiven Effekt aufzeigten (Gesamt-RR: 0,705; 95 % KI: 0,571–0,871, p = 0,001) (S. Mocellin et al. 2016).
In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie (n = 191) konnte bei Frauen ≤ 45 Jahren die mammografische Brustdichte durch SERM (Tamoxifen 20 mg/d) um 13,4 % (95 % KI: 8,6–18,1 %) nach einer Behandlungszeit von 54 Monaten gesenkt werden, während bei Frauen > 55 Jahre keine Reduktion erreicht werden konnte (Salazar et al. 2021).
Die Behandlung mit den GnRH-Analoga Leuprorelinacetat (n = 19) und Goserelin (n = 47) über 24 Monate führte zu einer Reduktion der Brustdichte um 8,9 % und 2,7 % (Salazar et al. 2021). Die Einnahme von niedrigdosiertem Tamoxifen (2,5 mg) über 6 Monate resultiert in einer um bis zu 5 % erhöhten Screening-Sensitivität in der Mammografie bei prämenopausalen Frauen und in einer relativen Abnahme der Dichte um ≥ 20 %. Die Autoren folgern daraus eine geschätzte Risikoreduktion um 24 % und eine Reduktion von Tumoren > 20 mm um ca. 4 % (Eriksson et al. 2021).

Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM): Raloxifen

erhöhtes Risiko für Lungenembolien

Eine Metaanalyse zeigte, dass Raloxifen das Brustkrebsrisiko signifikant reduzieren kann (RR: 0,572; 95 % KI: 0,327–0,081; p = 0,01), wobei allerdings das Risiko für eine TVT um 54 % und für Lungenembolien um 91 % gesteigert wird (Khorsand et al. 2018). Die Ergebnisse der MORE- und der NSABP-P1-Studie führten zur Planung einer Vergleichsstudie zwischen Tamoxifen 20 mg/d als Standard-Arm und Raloxifen 60 mg/d (STAR-Studie). Die aktuelle Auswertung erfasst 19 471 von 19 747 in die Studie eingeschlossenen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (5-Jahres-Risiko 4,03 ± 2,17 % – berechnet nach Gail) (Gail et al. 1989). Nach einem medianen Follow-up von 81 Monaten erreichte Raloxifen nur etwa 76 % bzw. 78 % der Effektivität von Tamoxifen bezüglich der Verhinderung von invasiven bzw. prä-invasiven Läsionen. Die Vorteile von Raloxifen lagen in einem signifikant selteneren Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sowie von Endometriumkarzinomen. Das Gesamtüberleben unterschied sich in den beiden Gruppen allerdings nicht (Vogel et al. 2010).

Aromatase-Hemmstoffe

Die Daten der ATAC-Studie mit der Reduktion kontralateraler Rezidive um 58 % (RR: 0,42; 95 % KI: 0,22–0,79) (Baum et al. 2002) und dem besseren therapeutischen Index bei geringerer Nebenwirkungsrate stützen diese Überlegungen. In der IBIS-II-Studie (International Breast cancer Intervention Study II) wurde im Präventions-Arm für

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

postmenopausale Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko die Verwendung von 1 mg/Tag Anastrozol für 5 Jahre gegen Placebo untersucht und der präventive Effekt nachgewiesen (Cuzick et al. 2014). Eine aktualisierte Analyse der IBIS-II Daten zeigte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 131 Monaten nach Einnahme von Anastrozol eine 49%ige Brustkrebsreduktion (85 vs. 165 Fälle, HR: 0,51; 95 % KI: 0,39–0,66, p < 0,0001), wobei eine größere Reduktion in den ersten 5 Jahren erzielt wurde (35 vs. 89, HR: 0,39; 95 % KI: 0,27–0,58; p < 0,0001), sowie eine Risikoreduktion von invasiven Östrogenrezeptor-positive Tumoren um 54 % (HR: 0,22, 95 % KI: 0,78–0,65) und von DCIS v. a. mit positivem Östrogenrezeptorstatus um 59 % (HR: 0,22; 95 % KI: 0,78–0,65, p < 0,0001) (Cuzick et al. 2020).

Eine auf dem SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2020 veröffentlichte Auswertung zum Vergleich von Tamoxifen mit Anastrozol zeigte bei einem medianen Follow-up von 11,6 Jahren keinen signifikanten Unterschied bei postmenopausalen Frauen nach DCIS und LCIS und dem Risiko für ein sich anschließendes Mammakarzinom bzw. Rezidiv (HR: 0,84; 95 % KI: 0,54–1,30; p = 0,437) (Sestak et al. 2021).

Hohe präventive Wirksamkeit des Aromatase-Inhibitors Exemestan

Unter Exemestan konnte die Inzidenz invasiver Mammakarzinome um relativ 68 % signifikant reduziert werden: Exemestan 11 vs. Placebo 32 Fälle (jährliche Inzidenz 0,19 % vs. 0,55 %; HR: 0,35; 95 % KI: 0,18–0,70; p = 0,002). Die jährliche Inzidenz invasiver und prä-invasiver (DCIS-)Läsionen betrug 0,35 % unter Exemestan vs. 0,77 % unter Placebo (HR: 0,47; 95 % KI: 0,27–0,79; p = 0,004). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich Zweitkarzinomen, skelettaler Komplikationen (Frakturrate) oder kardiovaskulärer Ereignisse (Goss et al. 2011).

Eine Metaanalyse von 48 randomisiert kontrollierten Studien mit 271 161 Frauen bestätigte die Risikoreduktion von ER+ Brustkrebs in der Postmenopause durch Aromataseinhibitoren (Gesamt-RR: 0,468; 95 % KI: 0,346–0,634; p < 0,001) (S. Mocellin et al. 2016).

Eine aktuelle Publikation von Shieh and Tice hat die neuesten Empfehlungen aufgrund der vorhandenen Datenbasis zusammengetragen und leitet folgende Empfehlung ab (Shieh & Tice 2020).

Bisphosphonate und RANK-Ligand

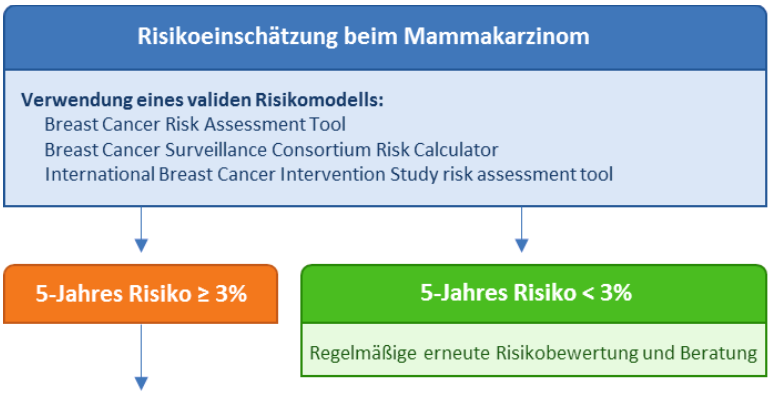
Der Einsatz von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Frauen wurde in einer Studie aus Israel untersucht (Rennert et al. 2010). Hierbei zeigte sich, dass bei Therapie über mehr als ein Jahr auch nach Adjustierung für verschiedene Begleitfaktoren eine relative Risikoreduktion für Brustkrebs von 28 % bestehen bleibt (OR: 0,72; 95 % KI: 0,57–0,90) (Rennert et al. 2010). Außerdem hatten die Tumoren in der Bisphosphonat-Gruppe tendenziell ein prognostisch günstigeres Profil (eher Östrogenrezeptor-positiv und seltener schlecht differenziert) (Rennert et al. 2010).

Übereinstimmende Ergebnisse erbrachte auch eine amerikanische Studie zu dieser Fragestellung. Hier war ebenfalls die Brustkrebsinzidenz in der Bisphosphonat-Gruppe niedriger (HR: 0,68; 95 % KI: 0,52–0,88; p < 0,01). Allerdings trat in der Kontrollgruppe ein DCIS häufiger auf (Chlebowski et al. 2010).

Bisphosphonate senken das Rezidiv-, Metastasen- und Zweitkarzinomrisiko

Nachweislich können Bisphosphonate das Rezidiv-, Metastasen- und Zweitkarzinomrisiko senken (HR: 0,65; 95 % KI: 0,47–0,90). Dies gilt sowohl in Prä- und Postmenopause wie auch für Hormonrezeptor-positive und -negative Karzinome, darüber hinaus besteht eine signifikante Risikoreduktion für die Brustkrebs-spezifische Mortalität (HR: 0,40; 95 % KI: 0,23–0,69) (Korde et al. 2018). Für den Einsatz in der Prävention – vor allem in der Relation zum Nebenwirkungsprofil – fehlen eindeutige Daten.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02



Prämenopausale Patientinnen: Tamoxifen

Postmenopausale Patientinnen: Raloxifen, Tamoxifen, Anastrozol oder Exemestan

Medikation	Vorteile	Nachteile
Raloxifen	• Reduziertes Risiko für Knochenfrakturen • Kein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom	• Möglicherweise weniger effektiv als Tamoxifen • Erhöhtes Thromboserisiko
Tamoxifen	• Stärkste Evidenz für Risikoreduktion des Mammakarzinoms • Reduziertes Risiko für Knochenfrakturen	• Erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom • Erhöhtes Thromboserisiko • Ausgeprägte gynäkologische Nebenwirkungen
Anastrozol Exemestan	• Kein erhöhtes Thromboserisiko	• Verringerte Knochendichte • Muskuloskelettale Symptome • Keine FDA-Zulassung für Risikoreduktion

Abbildung 2 Adaptiert nach: Medications for Primary Prevention of Breast Cancer (Shieh & Tice 2020).

Eine Metaanalyse zeigte ein 12 % niedrigeres primäres Brustkrebsrisiko durch Bisphosphonate (RR: 0,88; 95 % KI: 0,83–0,94), wobei durch den Gebrauch ≥ 1 Jahr im Vergleich zu < 1 Jahr ein größerer Effekt erzielt werden konnte (RR: 0,75; 95 % KI: 0,66–0,84; und 0,90; 95 % KI: 0,84–0,97) (Y. Liu et al. 2019). Eine Metaanalyse von Peng et al. wies ein um 13 % reduziertes Brustkrebsrisiko durch Bisphosphonate nach (pooled RR 0,87; 95 % KI: 0,8–0,94), wobei nur Etidronate zu einer signifikant geringeren Brustkrebsinzidenz führte (RR: 0,87, 95 % KI: 0,80–0,96), während der Gebrauch von Bisphosphonaten < 1 Jahr keine signifikante Änderung, jedoch die Verwendung > 1 Jahr in einer signifikanten Risikoreduktion um 26 % resultierte (RR: 0,74, 95 % KI: 0,62–0,90) und Bisphosphonate bzgl. kontralateralem Brustkrebs einen protektiven Effekt aufwiesen (RR: 0,41, 95 % KI: 0,20–0,84) (Peng et al. 2020). Damit weisen Bisphosphonate einen zu berücksichtigenden Effekt in der Prävention von Mammakarzinomen auf.
Aufgrund der Nebenwirkungen sollte ein Einsatz derzeit aber sehr sorgfältig abgewogen werden und bleibt damit auch in der derzeitigen Leitlinienempfehlung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

der AGO Mamma bei einem +/-. Erste Studien zur Prävention untersuchen die Wirkung von Denosumab vor allem bei Mutationsträgerinnen. Eine Kohortenstudie mit 100 368 Frauen > 67 Jahren mit 1 271 Brustkrebsfällen zeigte, dass der Gebrauch Denosumab mit einem um 13 % niedrigeren Brustkrebsrisiko (HR: 0,87; 95 % KI: 0,76–1,00) assoziiert ist (Giannakeas et al. 2018). Sowohl die aktuelle Verwendung von Bisphosphonaten resultiert bei Frauen mit einem DCIS in der Vorgeschichte zu einem reduzierten Risiko der Progression zum invasiven Karzinom im Vergleich zur Nichtverwendung (OR: 0,50; 95 % KI: 0,26–0,99) als auch der Gebrauch ≥ 48 Monate (OR: 0,45; 95 % KI: 0,24–1,06) (Li et al. 2021). Für klare Empfehlungen reicht derzeit die Datenlage noch nicht aus.

Sekundäre Prävention

Die Früherkennung, welche auf diagnostische Maßnahmen mit dem Einsatz bildgebender Methoden fokussiert, wird im Kapitel Bildgebende und interventionelle Diagnostik behandelt.
Vielversprechende Ergebnisse, nicht nur für das therapeutische Ansprechen, sondern auch in der potenziellen Rolle für die frühe Erkennung einer Progression der Erkrankung, liefert die Liquid Biopsy, die Tumorzellen bzw. Tumor-DNA im Blut nachweist (W. J. Janni et al. 2016; Wolfgang J Janni et al. 2021; Nassar et al. 2020; Thorat 2019).

Zusammenfassung

eigenverantwortliches Handeln zur Mammakarzinom-Prävention

medikamentöse Prävention

Neben der Möglichkeit des eigenverantwortlichen Handelns zur Mammakarzinom-Prävention durch z. B. Gewichtsadaptation, Bewegung, Vermeidung von Noxen etc. besteht ein deutlicher und nachweislicher Nutzen der medikamentösen Prävention. Das Interesse an einer zielgerichteten Prävention ist innerhalb der Bevölkerung groß: Geschätzt sind 40 % aller Frauen interessiert an einer Chemoprävention (Ralph et al. 2014). Kohortenstudien zeigen jedoch, dass Frauen, die z. B. für eine primäre Prävention mit Tamoxifen infrage kämen, diese nur in 1–5 % tatsächlich durchführen würden (Smith et al. 2016).
Unverändert bleibt die Problematik, dass eine große Anzahl gesunder Frauen behandelt werden muss, um das Auftreten einer Erkrankung bei wenigen zu verhindern. Eine gezielte, individuelle Prävention ist derzeit noch nicht möglich. Der Einfluss der Mammakarzinom-Prävention auf das Gesamtüberleben ist noch nicht gezeigt. Demzufolge muss bei aller positiven Intention eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach umfassender Aufklärung in interdisziplinärer Zusammenarbeit gewährleistet sein. Alle präventiven Maßnahmen sollten nur unter der Federführung onkologisch versierter Ärzte durchgeführt werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

N. Ditsch war in den vergangenen drei Jahren Beraterin oder Beiratsmitglied von MSD und Onkowissen und hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Onkowissen, Roche und Seagen erhalten. C. Höß hat in den vergangenen drei Jahren Vortragshonorare vom Referenzzentrum Mammographie München erhalten. M. Schneider, G. Schaller und O. Dathe geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Merksätze und Empfehlungen

Um eine Risikoreduktion durch präventive Maßnahmen zu erzielen, sind – durch aktuelle Daten belegt – folgende Maßnahmen sinnvoll:

- ausgewogene, mediterrane Ernährung (ballaststoffreich und mit eingeschränktem Fleischverzehr)
- Einsatz bestimmter Omega-3-Fettsäuren
- Berücksichtigung von Vorerkrankungen – gute Einstellung eines Diabetes mellitus Typ II
- Anstreben eines BMI von 18–25 kg/m^2
- Reduktion des Alkoholkonsums (ideal < 10 g/d, class II evidence)
- Verzicht auf Nikotin
- Vermeidung einer Hormontherapie in der Postmenopause
- Empfehlung zur körperlichen Aktivität
- Bei erhöhtem Risiko aufgrund nicht modifizierbarer Risikofaktoren kann nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung z. B. eine medikamentöse Prävention mit gesicherten Daten für Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren unter individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung in Betracht gezogen werden.
- Der Stellenwert weiterer medikamentöser und bei Nicht-Mutationsträgerinnen auch chirurgischer Interventionen ist bisher noch nicht ausreichend geklärt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Literatur

Agnoli, C., Grioni, S., Krogh, V., et al. (2016). Plasma Riboflavin and Vitamin B-6, but Not Homocysteine, Folate, or Vitamin B-12, Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Varese Cohort. J Nutr, 146(6), 1227-1234. doi:10.3945/jn.115.225433

Aguilera-Buenosvinos, I., Fernandez-Lazaro, C. I., Romanos-Nanclares, A., et al. (2021). Dairy Consumption and Incidence of Breast Cancer in the‚Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) Project. Nutrients, 13(2). doi:10.3390/nu13020687

Asi, N., Mohammed, K., Haydour, Q., et al. (2016). Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev, 5(1), 121. doi:10.1186/s13643-016-0294-5

Bauer, S. R., Hankinson, S. E., Bertone-Johnson, E. R., et al. (2013). Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. Medicine (Baltimore), 92(3), 123-131. doi:10.1097/MD.0b013e3182943bc2

Baum, M., Budzar, A. U., Cuzick, J., et al. (2002). Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet, 359(9324), 2131-2139. doi:10.1016/s0140-6736(02)09088-8

Beral, V., & Million Women Study, C. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet, 362(9382), 419-427. doi:10.1016/s0140-6736(03)14065-2

Beral, V., Reeves, G., Bull, D., et al. (2011). Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst, 103(4), 296-305. doi:10.1093/jnci/djq527

Bernstein, L., Henderson, B. E., Hanisch, R., et al. (1994). Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J Natl Cancer Inst, 86(18), 1403-1408. doi:10.1093/jnci/86.18.1403

Bickeböller, H., & Fischer, C. (2007). Einführung in die Genetische Epidemiologie (Vol. 1): Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Boyne, D. J., O'Sullivan, D. E., Olij, B. F., et al. (2018). Physical Activity, Global DNA Methylation, and Breast Cancer Risk: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 27(11), 1320-1331. doi:10.1158/1055-9965.EPI-18-0175

Brooks, P. J., & Zakhari, S. (2013). Moderate alcohol consumption and breast cancer in women: from epidemiology to mechanisms and interventions. Alcohol Clin Exp Res, 37(1), 23-30. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01888.x

Bruno, E., Oliverio, A., Paradiso, A. V., et al. (2020). A Mediterranean Dietary Intervention in Female Carriers of BRCA Mutations: Results from an Italian Prospective Randomized Controlled Trial. Cancers (Basel), 12(12). doi:10.3390/cancers12123732

Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., et al. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med, 348(17), 1625-1638. doi:10.1056/NEJMoa021423

Chandler, P. D., Chen, W. Y., Ajala, O. N., et al. (2020). Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open, 3(11), e2025850. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.25850

Chang, Y. J., Hou, Y. C., Chen, L. J., et al. (2017). Is vegetarian diet associated with a lower risk of breast cancer in Taiwanese women? BMC Public Health, 17(1), 800. doi:10.1186/s12889-017-4819-1

Chazelas, E., Srour, B., Desmetz, E., et al. (2019). Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Sante prospective cohort. BMJ, 366, l2408. doi:10.1136/bmj.l2408

Chen, L., Li, M., & Li, H. (2019). Milk and yogurt intake and breast cancer risk: A meta-analysis. Medicine (Baltimore), 98(12), e14900. doi:10.1097/MD.0000000000014900

Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., et al. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. JAMA, 306(17), 1884-1890. doi:10.1001/jama.2011.1590

Chen, X., Wang, Q., Zhang, Y., et al. (2019). Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. Value Health, 22(1), 104-128. doi:10.1016/j.jval.2018.06.020

Chlebowski, R. T. (2011). Vitamin D and breast cancer: interpreting current evidence. Breast Cancer Res, 13(4), 217. doi:10.1186/bcr2846

Chlebowski, R. T. (2013). Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. Breast, 22 Suppl 2, S30-37. doi:10.1016/j.breast.2013.07.006

Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Aragaki, A. K., et al. (2020). Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA, 324(4), 369-380. doi:10.1001/jama.2020.9482

Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Aragaki, A. K., et al. (2016). Breast Cancer and Menopausal Hormone Therapy by Race/Ethnicity and Body Mass Index. J Natl Cancer Inst, 108(2). doi:10.1093/jnci/djv327

Chlebowski, R. T., Aragaki, A. K., Anderson, G. L., et al. (2020). Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. J Clin Oncol, 38(13), 1419-1428. doi:10.1200/JCO.19.00435

Chlebowski, R. T., Aragaki, A. K., Anderson, G. L., et al. (2017). Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol, 35(25), 2919-2926. doi:10.1200/JCO.2016.72.0326

Chlebowski, R. T., Blackburn, G. L., Thomson, C. A., et al. (2006). Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. J Natl Cancer Inst, 98(24), 1767-1776. doi:10.1093/jnci/djj494

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Chlebowski, R. T., Chen, Z., Cauley, J. A., et al. (2010). Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. J Clin Oncol, 28(22), 3582-3590. doi:10.1200/JCO.2010.28.2095

Chlebowski, R. T., Johnson, K. C., Kooperberg, C., et al. (2008). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst, 100(22), 1581-1591. doi:10.1093/jnci/djn360

Crandall, C. J., Hovey, K. M., Andrews, C. A., et al. (2018). Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. Menopause, 25(1), 11-20. doi:10.1097/GME.0000000000000956

Crew, K. D., Anderson, G. L., Hershman, D. L., et al. (2019). Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Biomarker Modulation Study of Vitamin D Supplementation in Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer (SWOG S0812). Cancer Prev Res (Phila), 12(7), 481-490. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0444

Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., et al. (2020). Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. The Lancet, 395(10218), 117-122. doi:10.1016/s0140-6736(19)32955-1

Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., et al. (2014). Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet, 383(9922), 1041-1048. doi:10.1016/s0140-6736(13)62292-8

D'Avanzo, B., Nanni, O., La Vecchia, C., et al. (1996). Physical activity and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 5(3), 155-160.

de Aguiar Pastore Silva, J., Emilia de Souza Fabre, M., & Waitzberg, D. L. (2015). Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. Clin Nutr, 34(3), 359-366. doi:10.1016/j.clnu.2014.11.005

De Bruijn, K. M. J., Arends, L. R., Hansen, B. E., et al. (2013). Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. British Journal of Surgery, 100(11), 1421-1429. doi:10.1002/bjs.9229

De Cicco, P., Catani, M. V., Gasperi, V., et al. (2019). Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. Nutrients, 11(7). doi:10.3390/nu11071514

de van der Schueren, M. A. E., Laviano, A., Blanchard, H., et al. (2018). Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. Ann Oncol, 29(5), 1141-1153. doi:10.1093/annonc/mdy114

Debras, C., Chazelas, E., Srour, B., et al. (2020). Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Sante cohort. Am J Clin Nutr, 112(5), 1267-1279. doi:10.1093/ajcn/nqaa246

Dimitrakopoulou, V. I., Tsilidis, K. K., Haycock, P. C., et al. (2017). Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. BMJ, 359, j4761. doi:10.1136/bmj.j4761

Ditsch, N., Kolberg-Liedtke, C., Friedrich, M., et al. (2021). AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. Breast Care, 16(3), 214-227. doi:10.1159/000516419

Dong, S., Wang, Z., Shen, K., et al. (2021). Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. Front Oncol, 11, 629666. doi:10.3389/fonc.2021.629666

Ellingjord-Dale, M., Christakoudi, S., Weiderpass, E., et al. (2021). Long-term weight change and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Int J Epidemiol. doi:10.1093/ije/dyab032

Emaus, M. J., Peeters, P. H., Bakker, M. F., et al. (2016). Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort. Am J Clin Nutr, 103(1), 168-177. doi:10.3945/ajcn.114.101436

Eriksson, M., Czene, K., Conant, E. F., et al. (2021). Use of Low-Dose Tamoxifen to Increase Mammographic Screening Sensitivity in Premenopausal Women. Cancers (Basel), 13(2). doi:10.3390/cancers13020302

Estebanez, N., Gomez-Acebo, I., Palazuelos, C., et al. (2018). Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. Sci Rep, 8(1), 9039. doi:10.1038/s41598-018-27297-1

Fabian, C. J., Kimler, B. F., & Hursting, S. D. (2015). Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. Breast Cancer Res, 17, 62. doi:10.1186/s13058-015-0571-6

Farvid, M. S., Cho, E., Eliassen, A. H., et al. (2016). Lifetime grain consumption and breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat, 159(2), 335-345. doi:10.1007/s10549-016-3910-0

Farvid, M. S., Eliassen, A. H., Cho, E., et al. (2016). Dietary Fiber Intake in Young Adults and Breast Cancer Risk. Pediatrics, 137(3), e20151226. doi:10.1542/peds.2015-1226

Farvid, M. S., Stern, M. C., Norat, T., et al. (2018). Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer, 143(11), 2787-2799. doi:10.1002/ijc.31848

Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., Woolcott, C. G., et al. (2011). Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. Endocr Relat Cancer, 18(3), 357-369. doi:10.1530/ERC-10-0303

Friedenreich, C. M., Woolcott, C. G., McTiernan, A., et al. (2010). Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. J Clin Oncol, 28(9), 1458-1466. doi:10.1200/JCO.2009.24.9557

Gail, M. H., Brinton, L. A., Byar, D. P., et al. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst, 81(24), 1879-1886. doi:10.1093/jnci/81.24.1879

Gammon, M. D., John, E. M., & Britton, J. A. (1998). Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst, 90(2), 100-117. doi:10.1093/jnci/90.2.100

Gandini, S., Boniol, M., Haukka, J., et al. (2011). Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. Int J Cancer, 128(6), 1414-1424. doi:10.1002/ijc.25439

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Gardeazabal, I., Romanos-Nanclares, A., Martinez-Gonzalez, M. A., et al. (2020). Mediterranean dietary pattern is associated with lower incidence of premenopausal breast cancer in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. Public Health Nutr, 23(17), 3148-3159. doi:10.1017/S1368980019003835

Giammanco, M., Di Majo, D., La Guardia, M., et al. (2015). Vitamin D in cancer chemoprevention. Pharm Biol, 53(10), 1399-1434. doi:10.3109/13880209.2014.988274

Gianfredi, V., Nucci, D., Abalsamo, A., et al. (2018). Green Tea Consumption and Risk of Breast Cancer and Recurrence-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients, 10(12). doi:10.3390/nu10121886

Giannakeas, V., Cadarette, S. M., Ban, J. K., et al. (2018). Denosumab and breast cancer risk in postmenopausal women: a population-based cohort study. Br J Cancer, 119(11), 1421-1427. doi:10.1038/s41416-018-0225-4

Gong, Z., Aragaki, A. K., Chlebowski, R. T., et al. (2016). Diabetes, metformin and incidence of and death from invasive cancer in postmenopausal women: Results from the women's health initiative. Int J Cancer, 138(8), 1915-1927. doi:10.1002/ijc.29944

Goss, P. E., Ingle, J. N., Ales-Martinez, J. E., et al. (2011). Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med, 364(25), 2381-2391. doi:10.1056/NEJMoa1103507

Hagar, A., Wang, Z., Koyama, S., et al. (2019). Endurance training slows breast tumor growth in mice by suppressing Treg cells recruitment to tumors. BMC Cancer, 19(1), 536. doi:10.1186/s12885-019-5745-7

Harris, W. S., Tintle, N. L., Imamura, F., et al. (2021). Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies. Nat Commun, 12(1), 2329. doi:10.1038/s41467-021-22370-2

Heisey, R., Pimlott, N., Clemons, M., et al. (2006). Women's views on chemoprevention of breast cancer: qualitative study. Can Fam Physician, 52, 624-625.

Hilakivi-Clarke, L., Forsen, T., Eriksson, J. G., et al. (2001). Tallness and overweight during childhood have opposing effects on breast cancer risk. Br J Cancer, 85(11), 1680-1684. doi:10.1054/bjoc.2001.2109

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 96(7), 1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385. https://www.ago-online.de/ago-kommissionen/kommission-mamma https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de

Ishihara, B. P., Farah, D., Fonseca, M. C. M., et al. (2020). The risk of developing breast, ovarian, and endometrial cancer in obese women submitted to bariatric surgery: a meta-analysis. Surg Obes Relat Dis, 16(10), 1596-1602. doi:10.1016/j.soard.2020.06.008

Iyengar, N. M., Arthur, R., & Dannenberg, A. J. (2019). Accounting for Height in an Analysis of Body Fat and Breast Cancer Risk-In Reply. JAMA Oncol, 5(7), 1068. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1103

Iyengar, N. M., Arthur, R., Manson, J. E., et al. (2019). Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. JAMA Oncol, 5(2), 155-163. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5327

Jacobs, E. T., Kohler, L. N., Kunihiro, A. G., et al. (2016). Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. J Cancer, 7(3), 232-240. doi:10.7150/jca.13403

Jacobs, E. T., Martinez, M. E., & Jurutka, P. W. (2011). Vitamin D: marker or mechanism of action? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 20(4), 585-590. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1257

Janni, W. J., Rack, B., Terstappen, L. W., et al. (2016). Pooled Analysis of the Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer. Clin Cancer Res, 22(10), 2583-2593. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1603

Janni, W. J., Yab, T. C., Hayes, D. F., et al. (2021). Abstract GS4-08: Clinical utility of repeated circulating tumor cell (CTC) enumeration as early treatment monitoring tool in metastatic breast cancer (MBC) - a global pooled analysis with individual patient data. Cancer Research, 81(4 Supplement), GS4-08-GS04-08. doi:10.1158/1538-7445.sabcs20-gs4-08

Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Exp Mol Med, 50(4), 1-14. doi:10.1038/s12276-018-0038-9

Jones, M. E., Schoemaker, M. J. , Wright, L. B., et al. (2017), Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. Breast Cancer Research 19, 118

Kaaks, R. (1996). Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? Cancer Causes Control, 7(6), 605-625. doi:10.1007/BF00051703

Kang, C., LeRoith, D., & Gallagher, E. J. (2018). Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. Endocrinology, 159(11), 3801-3812. doi:10.1210/en.2018-00574

Karlsson, T., Johansson, T., Hoglund, J., et al. (2021). Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. Cancer Res, 81(4), 1153-1162. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476

Kazemi, A., Barati-Boldaji, R., Soltani, S., et al. (2020). Intake of Various Food Groups and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Adv Nutr. doi:10.1093/advances/nmaa147

Kehm, R. D., Genkinger, J. M., MacInnis, R. J., et al. (2020). Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. Cancer Res, 80(1), 116-125. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-1847

Key, T. J., Balkwill, A., Bradbury, K. E., et al. (2019). Foods, macronutrients and breast cancer risk in postmenopausal women: a large UK cohort. Int J Epidemiol, 48(2), 489-500. doi:10.1093/ije/dyy238

Khorsand, I., Kashef, R., Ghazanfarpour, M., et al. (2018). The Beneficial and Adverse Effects of Raloxifene in Menopausal Women: A Mini Review. J Menopausal Med, 24(3), 183-187. doi:10.6118/jmm.2018.24.3.183

Kim, S. J., Zhang, C. X. W., Demsky, R., et al. (2019). Folic acid supplement use and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Breast Cancer Res Treat, 174(3), 741-748. doi:10.1007/s10549-018-05118-3

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02

Kim, Y., & Je, Y. (2014). Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. Br J Cancer, 110(11), 2772-2784. doi:10.1038/bjc.2014.175

Korde, L. A., Doody, D. R., Hsu, L., et al. (2018). Bisphosphonate Use and Risk of Recurrence, Second Primary Breast Cancer, and Breast Cancer Mortality in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 27(2), 165-173. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0556

Lammert, J., Lubinski, J., Gronwald, J., et al. (2018). Physical activity during adolescence and young adulthood and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat, 169(3), 561-571. doi:10.1007/s10549-018-4694-1

Lann, D., & LeRoith, D. (2008). The role of endocrine insulin-like growth factor-I and insulin in breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 13(4), 371-379. doi:10.1007/s10911-008-9100-x

Lawlor, D. A., Smith, G. D., & Ebrahim, S. (2004). Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. Cancer Causes Control, 15(3), 267-275. doi:10.1023/B:CACO.0000024225.14618.a8

Li, C. I., Flanagan, M. R., Tang, M. C., et al. (2021). Bisphosphonate Use and Breast Cancer Risk among Women with Ductal Carcinoma In Situ. Cancer Res, 81(10), 2799-2802. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-4100

Liu, B., Fan, Z., Edgerton, S. M., et al. (2009). Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. Cell Cycle, 8(13), 2031-2040. doi:10.4161/cc.8.13.8814

Liu, Y., Nguyen, N., & Colditz, G. A. (2015). Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. Womens Health, 11, 65–77.

Liu, Y., Tobias, D. K., Sturgeon, K. M., et al. (2016). Physical activity from menarche to first pregnancy and risk of breast cancer. Int J Cancer, 139(6), 1223-1230. doi:10.1002/ijc.30167

Liu, Y., Zhang, X., Sun, H., et al. (2019). Bisphosphonates and primary breast cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis involving 963,995 women. Clin Epidemiol, 11, 593-603. doi:10.2147/CLEP.S194056

Lo, J. J., Park, Y. M., Sinha, R., et al. (2020). Association between meat consumption and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study. Int J Cancer, 146(8), 2156-2165. doi:10.1002/ijc.32547

Lokate, M., Stellato, R. K., Veldhuis, W. B., et al. (2013). Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk. Am J Epidemiol, 178(1), 101-109. doi:10.1093/aje/kws446

Makarem, N., Bandera, E. V., Lin, Y., et al. (2018). Associations of Whole and Refined Grain Intakes with Adiposity-Related Cancer Risk in the Framingham Offspring Cohort (1991-2013). Nutr Cancer, 70(5), 776-786. doi:10.1080/01635581.2018.1470647

Makarem, N., Chandran, U., Bandera, E. V., et al. (2013). Dietary fat in breast cancer survival. Annu Rev Nutr, 33, 319-348. doi:10.1146/annurev-nutr-112912-095300

Manson, J. E., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., et al. (2017). Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA, 318(10), 927-938. doi:10.1001/jama.2017.11217

Marzbani, B., Nazari, J., Najafi, F., et al. (2019). Dietary patterns, nutrition, and risk of breast cancer: a case-control study in the west of Iran. Epidemiol Health, 41, e2019003. doi:10.4178/epih.e2019003

Matthews, C. E., Moore, S. C., Arem, H., et al. (2020). Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. J Clin Oncol, 38(7), 686-697. doi:10.1200/JCO.19.02407

McNamara, M., & Rosenberger, K. D. (2019). The Significance of Vitamin D Status in Breast Cancer: A State of the Science Review. J Midwifery Womens Health, 64(3), 276-288. doi:10.1111/jmwh.12968

McTiernan, A., Tworoger, S., Rajan, K., et al. (2004). Effect of Exercise on Serum Androgens in Postmenopausal Women: A 12-Month Randomized Clinical Trial. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 13, 1099-1105.

McTiernan, A., Tworoger, S., & Ulrich, C. (2004). Effect of Exercise on Serum Estrogens in Postmenopausal Women: A 12-Month Randomized Clinical Trial. Cancer Research, 64, 2923–2928.

Miller, A. B. (2004). Cancer prevention: a worldwide overview. Ann Oncol, 15 Suppl 4, iv243. doi:10.1093/annonc/mdh933

Mocellin, M. C., Camargo, C. Q., Nunes, E. A., et al. (2016). A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. Clin Nutr, 35(2), 359-369. doi:10.1016/j.clnu.2015.04.013

Mocellin, S., Pilati, P., Briarava, M., et al. (2016). Breast Cancer Chemoprevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Natl Cancer Inst, 108(2). doi:10.1093/jnci/djv318

Mohr, S. B., Gorham, E. D., Alcaraz, J. E., et al. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. Anticancer Res, 31(9), 2939-2948.

Mohr, S. B., Gorham, E. D., Kim, J., et al. (2014). Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. Anticancer Res, 34(3), 1163-1166.

Mokbel, K., & Mokbel, K. (2019). Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review. In Vivo, 33(4), 983-997. doi:10.21873/invivo.11568

Morch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., et al. (2017). Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med, 377(23), 2228-2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732

Mourouti, N., Kontogianni, M. D., Papavagelis, C., et al. (2016). Whole Grain Consumption and Breast Cancer: A Case-Control Study in Women. J Am Coll Nutr, 35(2), 143-149. doi:10.1080/07315724.2014.963899

Murphy, N., Carreras-Torres, R., Song, M., et al. (2020). Circulating Levels of Insulin-like Growth Factor 1 and Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 Associate With Risk of Colorectal Cancer Based on Serologic and Mendelian Randomization Analyses. Gastroenterology, 158(5), 1300-1312 e1320. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.020

Nassar, F. J., Chamandi, G., Tfaily, M. A., et al. (2020). Peripheral Blood-Based Biopsy for Breast Cancer Risk Prediction and Early Detection. Front Med (Lausanne), 7, 28. doi:10.3389/fmed.2020.00028

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/373.02