Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge

MANUAL

Mammakarzinome

17. Auflage 2019

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

17. überarbeitete Auflage 2019

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 978-3-86371-318-8

© **2019 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.

Druck und Bindung:
grafik + druck GmbH München
Printed in Germany

Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich.

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Leserinnen und Leser,

Das Tumorzentrum München (TZM) hat sich als modernes interdisziplinäres und interinstitutionelles Netzwerk etabliert. Das wird durch die kontinuierliche Auseinandersetzung mit dem klinisch-wissenschaftlichen Fortschritt und dessen praktische Umsetzung in den Projektgruppen (PG) gewährleistet. Das Ergebnis dieser Arbeit ist die Publikation von Handlungsempfehlungen im Bereich von Diagnostik und Therapie, den sogenannten Blauen Manualen. Diese zentrale Aufgabe der PG hat einen hohen Stellenwert in der Zusammenarbeit des TZM mit dem Comprehensive Cancer Center München (CCCM).

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Krebserkrankung der Frau. Dies ist einer der Gründe dafür, dass der Fortschritt bei Diagnostik und Therapie durch hochwertige (inter-)nationale Studien einen rasanten Wissenszuwachs erfährt. Deswegen ist bereits wieder nach nur 2 Jahren eine Neuauflage unseres Manuals notwendig und sinnvoll. Die erneute Bereitschaft der Mitglieder, ehrenamtlich die vorliegende 17. Auflage zusammenzustellen und dafür unbezahlte Freizeit zu investieren, ist wiederum mehr als bemerkenswert, dankenswert und eigentlich „unfassbar groß".

Trotz aller existierenden neuen und schnellen Medien erfreuen sich die Manuale als lesbare Empfehlungen in traditioneller Buchform enormer Beliebtheit. Sie sind ausführlich, auf dem jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und dennoch auch geprägt von der großen medizinischen Erfahrung der einzelnen Projektgruppenmitglieder, welche die Datenlage nicht ersetzen, aber dennoch sinnvoll diskutieren kann.

Das Manual belegt den aktuellen Wissenstand seiner Mitglieder in der Behandlung des Mammakarzinoms. Über das mit dem TZM assoziierte Tumorregister kann die überdurchschnittliche Behandlungsqualität im TZM-Gebiet – und zwar nicht nur im Vergleich zu nationalen, sondern auch zu internationalen Benchmarks – für alle sichtbar dargestellt werden.

Für diese großartige Leistung und die Einhaltung der Terminvorgaben möchte ich mich bei allen Autoren und dem Vorstand der Projektgruppe sehr herzlich bedanken!

Ein weiterer Dank geht an Herrn Meidenbauer und Herrn Wester vom Zuckschwerdt Verlag, die sich wie immer, aber in neuer Leitung, zuverlässig, professionell und immer hilfsbereit engagiert haben.

Die finanzielle Unterstützung von Sponsoren und der pharmazeutischen Industrie unter strenger Berücksichtigung der entsprechenden gesetzlichen Vorgaben ist essenziell, um ein solches Projekt zu realisieren. Ein herzliches Dankeschön hierfür.

Seit 2008 unterstützt mich bei der Projektgruppenarbeit unermüdlich, zuverlässig und mit dem richtigen „Druck" Frau Cornelia Neubert. Der Platz für das Vorwort reicht nicht aus, alle Ihre Aufgaben und Unterstützungen zu listen. Frau Neubert wird mit Erscheinen des Manuals im November jedoch diese Arbeit – mit schwerem Herzen – beenden. Ich möchte mich deshalb hier noch einmal ganz herzlich selbst und im Namen aller Mitglieder für ihre unermüdliche Hilfe und Unterstützung bedanken, und wir alle, liebe Conny, wünschen Dir alles Gute!

Dr. I. Bauerfeind
Leiter der Projektgruppe Mamma

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.1000/186

Inhalt

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

Epidemiologische Kenngrößen: nationale und internationale Daten 1
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf 4
Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM) 4
Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet 13

Mammakarzinom-Prävention
N. Ditsch, I. Himsl, S. Maurer, B. Plattner, C. Wolf, C. Zeder-Göß *16*

Zielgruppen für die Mammakarzinom-Prävention und Risikocharakterisierung 16
Ernährung, Lebensstil, hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie und Mammakarzinom-Risiko 18
Nahrungsbestandteile 18
Hyperinsulinämie/IGF-1 19
Alkohol 19
Vitamin-D-Defizienz 20
Hormonelle Kontrazeption 22
Hormonersatztherapie 22
Reduktion des Mammakarzinom-Risikos durch Sport und körperliche Aktivität 24
Operative Prävention: prophylaktische Mastektomie und Ovarektomie 25
Medikamentöse Prävention 25
Tamoxifen 25
Verwendung weiterer Substanzen in der medikamentösen Prävention des Mammakarzinoms 29
Sekundäre Prävention 34

Bildgebende und interventionelle Diagnostik
K. Hellerhoff, J. C. de Waal, C. Difliff, C. Perlet *40*

Screening 40
Definition von Screening 40
Mammografie-Screening 41
Vorteile des Screenings 42
Potenzielle Nebenwirkungen von Screening und Früherkennung 45
Screening bei Hochrisiko 47
Mammografie 53
Digitale Vollfeldmammografie 54
Tomosynthese 55
Kontrastmittelgestützte Mammografie 57
Galaktografie 57
Dokumentation und Qualitätssicherung 58
Mammasonografie 58
Technische Weiterentwicklungen 59
Duktussonografie 60

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Präparatsonografie ... 60
Sonografie der Axilla ... 60
Magnetresonanztomografie (MRT) ... 61
PET/CT ... 63
Minimalinvasive Diagnostik ... 64
Wahl der Lokalisationsmethode ... 65
Wahl der Interventionsmethode ... 65
Treffsicherheit und Verlässlichkeit ... 66
Markierungsclips ... 67
Präoperative Lokalisation ... 68
Sonderfälle ... 69
Diagnostik bei sezernierender Mamille ... 69
Morbus Paget ... 71
Leitlinien und gesetzliche Grundlagen ... 74
Mammografie-Screening ... 74
Screening in der Hochrisikosituation ... 75
Mammografie ... 76
Tomosynthese ... 77
Kontrastmittelgestützte Mammografie ... 78
Mammasonografie ... 78
MR-Mammografie ... 80
PET/CT ... 80
Interventionelle Diagnostik ... 81
Präoperative Lokalisation ... 82
Sonderfälle ... 82
M. Paget ... 82

Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma
D. Mayr, M. Beer, A. Meindl, R. Würstlein, E. Schmoeckel ... *83*

Histopathologische Klassifikation und Graduierung ... 84
Intraepitheliale Proliferationen (intraepitheliale Neoplasien) ... 84
Intraduktale papilläre Läsionen ... 87
Empfehlungen zum weiteren Vorgehen bei ADH, LN, FEA und papillären Läsionen im Update der S3-Leitlinie ... 88
Duktales Carcinoma in situ (intraduktales Karzinom, duktale intraepitheliale Neoplasie) ... 88
Invasive Karzinome ... 91
Residualtumor(R)-Klassifikation und Sicherheitsabstände ... 97
Peritumorale Lymphgefäßinvasion ... 98
Besonderheiten bei Stanz- und Vakuumbiopsien ... 98
Bearbeitung von Operationspräparaten ... 99
Voraussetzungen ... 99
Schnellschnittuntersuchung ... 100
Tumorexzisionsbiopsien und Segmentexzidate ... 101
Mastektomiepräparate ... 101
Lymphknoten ... 102
Zusatzuntersuchungen ... 105
Hormonrezeptorbestimmung und humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) ... 105

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 ... 109
Molekulare Typisierung invasiver Mammakarzinome ... 110
Archivierung ... 114
pTNM-Klassifikation ... 116
pT-Klassifikation ... 116
pN-Klassifikation ... 117
pM-Klassifikation ... 118
Resektionsstatus ... 118

In-situ-Karzinome
F. Hagemann, M. Kolben, M. Riepl, P. Schaffer ... *127*
Duktales Carcinoma in situ (DCIS) ... 127
Histopathologie ... 127
Ausbreitungsmuster ... 128
Okkulte Invasion ... 128
Diagnostik ... 128
Therapie ... 129
Rezidive beim DCIS: Prognose und Therapie ... 133
Nachsorge ... 133
Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) ... 134
Therapie ... 134

Prognostische und prädiktive Faktoren
T. Degenhardt, M. Braun, F. Ebner, J. Ettl, N. Harbeck, A. Hester ... *137*
Prognostische und prädiktive Faktoren für die klinische Routine ... 138
Östrogen-/Progesteronrezeptor ... 138
Androgenrezeptor ... 139
HER2 ... 139
Ki-67 ... 140
Die pathologische komplette Remission (pCR) ... 141
BRCA1/2-Mutationen als prognostischer und prädiktiver Faktor ... 141
Genexpressionsanalysen ... 142
uPA, PAI-1 ... 145
PD-1, PD-L1 ... 146
Serologische Tumormarker/Liquid Biopsy ... 146
Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) ... 151

Das hereditäre Mammakarzinom
A. Meindl, S. Grill, S. Keim, C. Zeder-Göß, N. Ditsch, A. Quante ... *159*
Routinediagnostik und Validierung/Identifizierung weiterer Risikogene ... 159
Mutationen in hoch penetranten Genen (monogener Erbgang) ... 160
Mutationen und Varianten in moderat penetranten/niedrig penetranten Genen ... 162
BRCA – Struktur und Funktion ... 163
BRCA1 ... 164
BRCA2 ... 164
Das Mammakarzinom des Mannes ... 165
Interdisziplinäre Beratung, Risikofeststellung und Betreuung:
Hochrisikopatientinnen in den Zentren ... 165

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Umsetzung der Konsequenzen der Gen-Testung durch Früherkennung und/oder prophylaktische Maßnahmen ... 167
Sonderfall TP53 ... 167
Psychoonkologische Betreuung bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen und familiären Hochrisikopatientinnen ... 168
Risikokollektiv und Kontrazeption ... 169
Mutation, Infertilität und Kinderwunsch ... 169
BRCA-Mutation und Hormonersatztherapie ... 170
Assoziierte Karzinome ... 171
Prävention bei familiärem Mammakarzinom ... 172
Primäre Prävention (Reduktion des Erkrankungsrisikos) ... 172
Sekundäre Prävention – Empfehlungen des Deutschen Konsortiums ... 175
Tertiäre Prävention (Begrenzung von Krankheitsfolgen) ... 178

Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzinom
D. Dian, C. Anthuber, C. Ankel, B. Baier, I. Bauerfeind, N. Ditsch, F. Ebner, P. Geiger, M. Hamann, I. Himsl, C. Höß, C. Kern, M. Kolben, D. Kurz, B. Niemeyer-Plattner, M. Perabò, C. Luczak, B. Löhrs, T. Schenck, M. Schwoerer, F. von Spiegel, E. Weiß, C. Wolf ... *189*

Operationsverfahren ... 189
Brusterhaltende Therapie (BET) ... 190
Behandlung bei Fernmetastasierung ... 192
Resektion nicht palpabler Gewebeveränderungen ... 192
Mastektomie ... 192
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) ... 193
Axilläre Lymphonodektomie (ALND) ... 194
OP-Planung bei primärer systemischer Chemotherapie ... 197
Rekonstruktionsverfahren der Brust ... 198
Rekonstruktion mit Expander- und Silikonimplantaten ... 199
Rekonstruktion mit Gewebetransfer ... 201
Autologe Fetttransplantation ... 202
Zeitwahl ... 203

Radioonkologische Behandlung
S. U. Pigorsch, K. J. Borm, S. E. Combs, H. Sommer, C. Höß, H. Lindner, M. Riepl, A. Lueck, B. R. Rosskopf, P. Schaffer, H. J. Wypior ... *209*

Radiotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms ... 209
Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation ... 209
Rationale der Radiotherapie ... 209
Adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation ... 210
Dosisaufsättigung des Tumorbettes ... 211
Regionäre Lymphknoten ... 213
Strahlentherapie nach modifiziert radikaler Mastektomie (PMRT) ... 218
Indikation zur Radiotherapie nach primär systemischer Therapie (PST) ... 219
Strahlentherapie nach Rekonstruktion ... 220
Bestrahlungstechnik und Dosierung ... 220
Strahlentherapie mit Protonen ... 222

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Zeitliche Abstimmung zwischen Operation, Strahlentherapie und adjuvanter systemischer Therapie ... 222
PBI: Partial Breast Irradiation – partielle Brustbestrahlung ... 223
Akut- und Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie ... 225
Prognostische und prädiktive Faktoren für die Strahlentherapie des Mammakarzinoms 226

Medikamentöse Systemtherapie des frühen Mammakarzinoms
M. Braun, V. Aivazova-Fuchs, C. Anthuber, C. Hanusch, N. Harbeck, S. Hasmüller, G. Michl, C. Salat, D. Sattler, C. Wolf ... *233*

Einleitung ... 233
Fertilitätserhalt bei jungen Frauen ... 235
Endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms ... 236
Definitionen ... 236
Indikationsstellung ... 237
Beginn und Dauer der endokrinen Therapie ... 237
Endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ... 237
Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen ... 239
Primäre endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms ... 240
Chemotherapie ... 242
Indikationsstellung ... 242
Beginn und Dauer einer Chemotherapie ... 243
Substanzen ... 243
Dosisdichte und dosisintensivierte Chemotherapie ... 246
Triple-negatives Mammakarzinom ... 247
Anti-HER2-Therapie ... 249
Trastuzumab ... 249
Pertuzumab ... 251
TDM-1 ... 251
Optimale Therapiedauer ... 252
Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten ... 253
Allgemeine Aspekte der neoadjuvanten Therapie (PST) ... 254
Ziele und Vorteile einer PST ... 254
Voraussetzungen für eine PST ... 254
Prädiktive Faktoren für das Erreichen einer pCR und eines negativen Nodalstatus (tpCR) ... 255
Therapiephase ... 255
Operationsplanung ... 255
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei PST ... 256
Histopathologische Beurteilung nach PST ... 256
Strahlentherapie ... 257

Nachsorge
C. Schindlbeck, O. Dathe, D. Di Gioia, K. Gutschow, A. König, H. Sommer, J. de Waal, H. Wypior *263*

Ziele der strukturierten Nachsorge ... 263
Nachsorgeleitlinien ... 265
Nachsorge hinsichtlich Lokalrezidiv ... 268
Nachsorge nach Strahlentherapie ... 269
Risikoadaptierte Nachsorge ... 270

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Daten zur intensivierten Nachsorge 272
Metastasensuche – apparative Diagnostik 273
Skelettszintigrafie 274
Röntgenuntersuchung des Thorax 274
Oberbauchsonografie 274
Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) 274
Tumormarker 275
Zirkulierende Tumorzellen/Liquid Biopsy/zellfreie DNA 276
Nachsorgegespräch 277
Bedeutung von Bewegung und Sport in der Nachsorge 279
Ernährung in der Tumornachsorge 280
Patientinnen-Merkblatt und Nachsorgekalender 281

Qualitätsmanagement mit dem klinischen Krebsregister
J. Engel, S. Schrodi, G. Schubert-Fritschle *287*

Versorgungsbegleitende Datenübermittlung 289
Rückkopplung von Ergebnissen 290
Arbeiten mit klinikspezifischen Statistiken 291
Kooperation mit dem Tumorregister München (TRM) und Zugang über Internet 292

Physikalisch-therapeutische Maßnahmen und Rehabilitation
I. Bauerfeind, C. Jakob-Ertel, H.-H. Riedel *294*

Physikalisch-therapeutische Maßnahmen in der postoperativen Phase 294
Physikalisch-therapeutische Maßnahmen nach Abschluss der adjuvanten Therapie 296
Spezielle Probleme 298
Das sekundäre Lymphödem 301
Diagnostik 302
Therapie 302
Heilmittel 306
Verordnung im Regelfall 307
Verordnung „außerhalb des Regelfalls“ 308
Ergotherapie 310
Medizinische Rehabilitation 310
Sozialrechtliche Voraussetzungen 310
Voraussetzungen für die onkologische Rehabilitation 311
Zugangswege zur onkologischen Rehabilitation 312
Strukturqualität in der Rehabilitation 313
Therapeutische Zielsetzungen in der Rehabilitation 314
Besondere Inhalte von Reha-Maßnahmen 315
Psychosoziale Rehabilitation 315
Sozialmedizinische und berufliche Rehabilitation als Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA) 316
Ambulanter Rehabilitationssport nach Krebserkrankungen 320

Psychoonkologie in der Therapie des Mammakarzinoms
K. Härtl, R. Haidinger, A. Hartmann, K. Hermelink, C. Riedner *324*

Subjektive Krankheitstheorien 325
Die „Krebspersönlichkeit“ 325

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Risikofaktor „Stress“ ... 326
Indikatoren für psychoonkologischen Behandlungsbedarf ... 327
Verschiedene Screeningverfahren stehen zur Verfügung ... 328
Tumorfatigue (TF) ... 329
Psychoonkologische Interventionen ... 332
Psychoedukative und supportive Ansätze ... 332
Psychotherapeutische Interventionen ... 334
Effektivitätsstudien ... 335
Zugänge zur psychoonkologischen Versorgung ... 336
Mammakarzinom, Körperbild, Sexualität und Partnerschaft ... 336
Sexualität ... 337
Partnerschaft ... 339
Körperbild ... 339
Lösungsansätze ... 340
Kinder sind mitbetroffen ... 341
Palliative Psychoonkologie ... 343
Selbsthilfegruppen – Patientinnenorganisationen – Brustkrebsorganisationen ... 345
Beratungsangebote ... 346
Fachbücher ... 347
Broschüren ... 347

Hormone und Mammakarzinom
C. Höß, S. Anthuber, H. Budiman, S. Hecken ... 353
Hormonale Kontrazeptiva und Mammakarzinom-Risiko ... 354
Hormonsubstitution und Mammakarzinom-Risiko ... 355
Hormonsubstitution bei Mammakarzinom-Patientinnen ... 358
Therapieempfehlungen nach Mammakarzinom-Erkrankung ... 359
Vasomotorische Beschwerden ... 359
Therapie der urogenitalen Atrophie ... 363
Kontrazeption nach Mammakarzinom ... 364

Mammakarzinom und Schwangerschaft
R. Würstlein, M. Burgmann, B. Plattner, D. Grab, C. Kern, T. Kolben, S. Keim, K. Berger, A. Hester ... 373
Schwangerschaftsassoziiertes Mammakarzinom (S-a-M) ... 373
Häufigkeit ... 373
Prognose ... 374
Diagnostik ... 374
Staging ... 375
Lokoregionäre Therapie ... 375
Systemische Therapie ... 377
Palliative Therapie in der Schwangerschaft ... 380
Schwangerschaft nach Therapie eines Mammakarzinoms ... 380
Amenorrhö-Rate nach Systemtherapie ... 381
Fertilitätserhaltende Maßnahmen ... 382
Ovarprotektion durch GnRH-Analoga ... 384
Teratogenes Risiko nach Systemtherapie ... 386
Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose des Mammakarzinoms ... 386
Stillen nach Mammakarzinom ... 388

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Kontrazeption während und nach Therapie eines Mammakarzinoms 388

Behandlung des lokoregionären Rezidivs und von Fernmetastasen
C. Luczak, Ch. Ankel, B. Baier, Th. Kolben, P. Schaffer, H. Sommer *394*

Lokoregionäre Rezidive 394
Definitionen und allgemeine Behandlungsgrundsätze 394
Intramammäres Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (IBTR) 396
Thoraxwandrezidiv nach primärer Mastektomie 398
Regionäre Rezidive/Lymphknotenrezidive 400
Lokoregionäre Therapieoptionen bei Fernmetastasen 402
Knochenmetastasen 402
ZNS-Metastasen 405
Lungenmetastasen 406
Haut- und Weichteilmetastasen 407
Intraabdominale Metastasen 408
Maligne Höhlenergüsse 409
Meningeosis carcinomatosa 410

Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
J. Ettl, V. Aivazova-Fuchs, N. Harbeck, A. König, A. K. Krämer, G. Michl, G. O. Stötzer, R. Würstlein *417*

Therapieführung in Abhängigkeit von der Krankheitsbiologie 418
Endokrin basierte Therapie 419
Anti-endokrin wirksame Medikamente 420
Zielgerichtete Kombinationspartner 421
Endokrin basierte Therapie in Prä- und Postmenopause 425
Anti-HER2-Therapie 427
ZNS-Wirksamkeit der Anti-HER2-Therapie 432
Anti-angiogenetisch wirksame Therapie 433
Zytostatische Therapie 434
Therapieführung 436
Verfügbare Medikamente 439
PARP-Inhibitoren beim BRCA-positiven metastasierten Mammakarzinom 444
Therapie mit osteoprotektiven Substanzen 446
Verfügbare Medikamente 446
Therapieführung 446
Gemeinsame Nebenwirkungen von osteoprotektiven Substanzen 448
Spezifische Nebenwirkungen/Toxizitäten von Bisphosphonaten 449
Spezifische Nebenwirkungen/Toxizitäten von RANKL-Inhibitoren 449
Molekulare Tumordiagnostik beim metastasiertem Mammakarzinom 450

Sonderfälle
P. Stadler, I. Bauerfeind, M. Beer, E. Schmoeckel *459*

Prognostisch günstige Formen 462
Mammakarzinom mit medullären Eigenschaften 463
Sekretorisches (juveniles) Karzinom der Brust 464

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag

Prognostisch ungünstige Formen ... 464
Epitheliale Sonderformen der Tumoren der Brust ... 465
Seltene Tumoren der Mamille und M. Paget ... 466
Nichtepitheliale maligne Tumoren der Brust ... 467
Das Mammakarzinom des Mannes ... 468
Ektope Mammakarzinome ... 470

Integrative/Komplementäre Medizin
D. Paepke, V. Aivazova-Fuchs, O. Dathe, A. Hester, J. Klein, H. Sommer ... *474*
Lifestyle ... 476
Mind-Body-Medizin ... 476
Sport und Krebs ... 477
Ernährung und Gewicht ... 479
Komplementärmedizinische Therapieverfahren ... 483
Orthomolekulare Medizin ... 483
Homöopathie ... 488
Anthroposophische Medizin ... 490
Hyperthermie ... 494
Phytotherapie ... 495
Traditionelle chinesische Medizin (TCM) ... 498

Sachregister ... 507

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe ... 518

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München ... 525

© 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 2,09 Millionen jährlichen Neuerkrankungen weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau, über 600 000 Frauen sterben jährlich daran (Globocan 2018). Tabelle 1 gibt für das Jahr 2018 einen Überblick über Inzidenz und Mortalität im internationalen Vergleich entsprechend den Schätzungen der WHO (Globocan 2018). 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) 2018 im internationalen Vergleich.

Land	Inzidenz (ASR)*	Mortalität (ASR)*
Welt	46,3	13,0
Nordafrika	48,9	18,4
Westafrika	37,3	17,8
Südafrika	46,2	15,6
Ostafrika	37,3	17,8
Nordamerika	84,8	12,6
Südamerika	56,8	13,4
Südostasien	38,1	14,1
Australien/Neuseeland	94,2	12,6
Zentral-/Osteuropa	54,5	15,5
Nordeuropa	90,1	14,1
Westeuropa	92,6	15,5

* 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 10.4486/317.01

Da in Deutschland gegenwärtig noch keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert, können Krebsinzidenzen auf nationaler Ebene bislang nur geschätzt werden. Die aktuellsten Schätzungen liegen derzeit für das Jahr 2014 vor. Das Robert Koch-Institut gibt 69 220 Neuerkrankungsfälle an invasivem Brustkrebs für das Jahr 2014 an, das sind 30,5 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Brustkrebs ist zudem die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland (vor dem Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom). Im Jahr 2014 starben insgesamt 17 670 Frauen aufgrund eines Mammakarzinoms. Der Anteil an der tumorbedingten Mortalität beträgt 17,4 % (Robert Koch-Institut 2017).

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 2017, Tumorregister München 2019).

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

Kennzahlen	Kollektiv	Wert
Neuerkrankungen		
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland [a] (absolut)	2014	69 220
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen [a] (%)	2014	30,5
Rohe Inzidenz (Deutschland [a]) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	167,7
Inzidenz (Deutschland [a]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	114,6
Inzidenz (Deutschland [a]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	83,8
Rohe Inzidenz (TRM [b]) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	160,4
Inzidenz (TRM [b]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	115,9
Inzidenz (TRM [b]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	84,8
Alter		
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland [a]) (Jahre)	2014	64,3
Medianes Erkrankungsalter (TRM [b]) (Jahre)	2014	64,1
Erkrankungsalter (10 %/90 %-Perzentil***) (TRM [b]) (Jahre)	2014	45,5/82,4
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM [b]) (Jahre)	2014	73,3

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.01

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

Kennzahlen	Kollektiv	Wert
Überleben		
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland [a]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2013/2014	79,0/88,0
10-Jahres-Überlebensrate (Deutschland [a]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2013/2014	66,0/82,0
5-Jahres-Überlebensrate (TRM [b]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	80,5/87,3
10-Jahres-Überlebensrate (TRM [b]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	ab 1998	66,6/78,3
Sterbefälle		
Sterbefälle an Brustkrebs in Deutschland [a] (absolut)	2014	17 670
Anteil an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland [a] (%)	2014	17,4
Rohe Mortalität (Deutschland [a]) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	42,8
Mortalitätsrate (Deutschland [a]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	23,0
Mortalitätsrate (Deutschland [a]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	15,5
Rohe Mortalität (TRM [b]) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	42,8
Mortalitätsrate (TRM [b]) (ASR** Europa-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	24,5
Mortalitätsrate (TRM [b]) (ASR** Welt-Standard) je 100 000 Frauen/Jahr	2014	16,4

* 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 45,5 Jahre, 10 % sind älter als 82,4 Jahre.

a Robert Koch-Institut (2017) und Online-Datenbankabfrage (ZfKD 2019).

b Tumorregister München (TRM) (2019).

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.

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 2017). 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 2017).

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

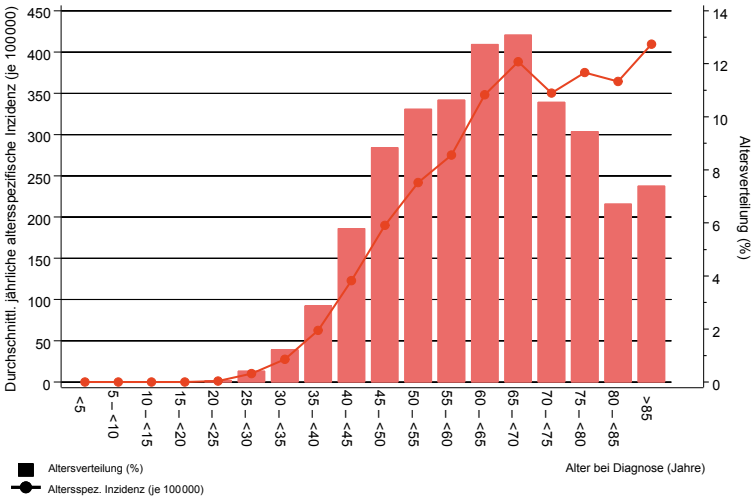

Abbildung 1 *Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen für invasive Karzinome 2007–2016 (inkl. DCO-Fälle, n = 62 351).*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.01

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 2017). Seit 1998 ist eine weitgehend vollzählige bevölkerungsbezogene Erfassung der Patientinnen im jeweiligen Einzugsgebiet erreicht und anerkannt (Forman et al. 2014).

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 2007–2016. 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 63,4 Jahren, einem Median von 63,6 Jahren und einer Standardabweichung von 14,1 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).

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.

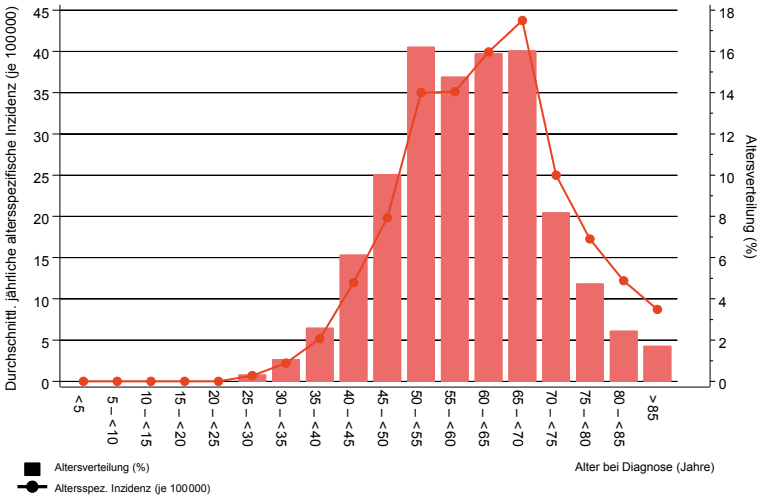

Abbildung 2 Altersklassen und altersspezifische Inzidenzen für In-situ-Karzinome 2007–2016 (inkl. DCO-Fälle, n = 5736).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.01

Tabelle 3 Anteil klassischer Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der pT-Kategorie für die Jahrgangskohorten 2012–2016 (n = 15 780).

	pT-Kategorie %	Alter (Mittelwert) Jahre	pN positiv %	G3 %	Rezeptor-negativ %	HER2/neu-positiv %	Primär M1 %
pTis	11,5	59,5	0	–	18,2	29,3	0
pT1	53,3	62,0	18,5	13,7	7,0	7,4	0,8
pT1a	3,8	60,2	5,8	7,4	10,8	12,7	1,0
pT1b	14,7	61,5	10,8	8,9	6,1	6,5	0,5
pT1c	34,9	62,4	23,2	16,4	6,9	7,2	0,9
pT2	28,4	65,6	43,6	30,2	11,2	11,0	3,7
pT3	4,0	68,8	68,4	32,0	12,8	11,9	11,3
pT4	2,7	76,8	73,5	45,5	13,9	12,7	27,1
Gesamt	**100,0**	**63,4**	**28,4**	**20,8**	**9,8**	**9,3**	**2,7**

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.

Survival-Analysen

Die folgenden Survival-Analysen nach Zeitraum beruhen auf den Erhebungen des TRM zu Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Ersttumor in den Jahren 1998–2016 (Abb. 2, 3, 11 und 12) bzw. 2007–2016 (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.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.01

Tabelle 4 Verteilung pT/pN/M für molekulare Subtypen (invasive Karzinome, Jahrgangskohorten 2012–2016, n = 18 104).*

	Luminal-A-like	Luminal-B-like (HER2–)	Luminal-B-like (HER2+)	HER2+ non-luminal	Triple-negativ
pT1	71,2	58,7	51,8	48,5	48,6
pT2	23,7	33,5	38,0	41,0	40,0
pT3	3,6	4,6	5,7	7,0	6,4
pT4	1,6	3,3	4,6	3,6	5,0
pN0	72,6	63,6	66,7	66,7	70,9
pN+	24,0	33,4	31,1	30,9	26,5
pNX	3,4	3,0	2,1	2,4	2,6
M0	94,0	92,0	90,2	88,0	92,2
M1	6,0	8,0	9,8	12,0	7,8
Gesamt	**22,0**	**55,4**	**9,0**	**4,2**	**9,4**

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

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 1998–2006 noch 80,8 % (relativ: 87,6 %), so stieg sie im Zeitraum 2007–2016 auf 82,7 % (relativ 89,2 %). Dies entspricht einer Steigerung des Gesamtüberlebens um 1,9 und des relativen (tumorspezifischen) Überlebens um 1,6 Prozentpunkte.

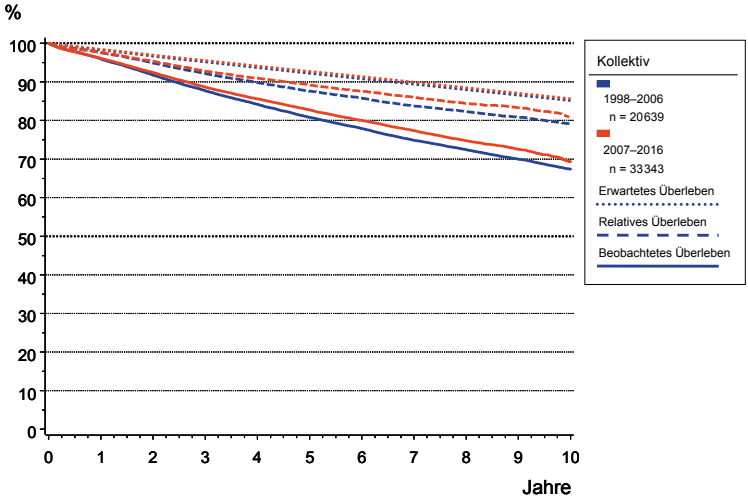

Abbildung 3 Gesamtüberleben, relatives und erwartetes Überleben in zwei Zeitabschnitten (n = 53 982).

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 98,4 % im Zeitraum 1 (1998–2006) auf 100,2 % im Zeitraum 2 (2007–2016), was insgesamt einer Zunahme von 1,8 Prozentpunkten entspricht. Bei pT2-Tumoren verbesserten sich

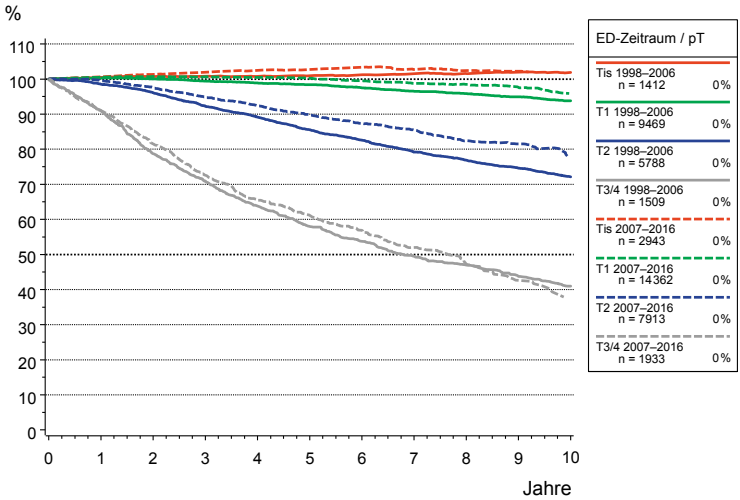

Abbildung 4 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie und von verschiedenen Zeiträumen der Erstdiagnose (ED) (n = 45 329).

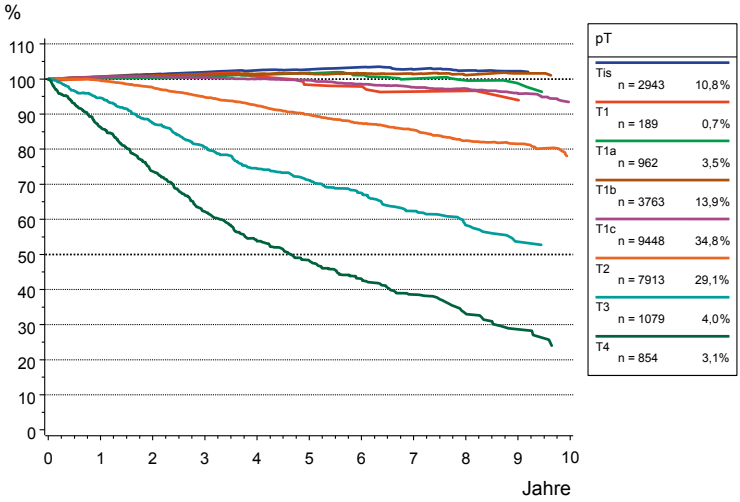

Abbildung 5 Relatives Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (2007–2016, n = 27 151).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.01

die Raten um 4,2 Prozentpunkte von 85,6 % auf 89,8 % (5-Jahres-Überleben) und bei pT3/4-Tumoren um 3,1 Prozentpunkte (von 58,0 % auf 61,1 %).
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 102,7 % und 102,3 %, pT1a 101,8 % und 98,7 %, pT1b 101,5 % und 101,6 %, pT1c 99,6 % und 95,9 %, pT2 89,8 % und 81,5 %, pT3 71,1 % und 53,6 %, pT4 48,2 % und 28,7 %.
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 92,7 % bzw. 95,5 % beträgt, werden bei 10 und mehr befallenen Lymphknoten nur noch 58,5 % bzw. 42,2 % erreicht.
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 99,1 % bzw. 99,6 %, bei G2-Tumoren 91,3 % bzw. 84,2 % und bei G3-Tumoren 87,5 % bzw. 71,0 %.
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 91,8 % die höchste 5-Jahres-Überlebensrate auf, Frauen mit ER- und PR-negativem Tumor hingegen mit 76,0 % die geringste. Deutlich zeigt sich auch ein besseres Überleben bei ER-positivem/PR-negativem Rezeptorstatus, mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 82,7 % nach 5 Jahren im Vergleich zu 76,9 % bei Patientinnen mit einem ER-negativen/PR-positiven Tumor.
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 89,3 % und die 10-Jahres-Rate 82,8 %, während die Raten bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Tumor bei 85,2 % bzw. 78,9 % liegen.

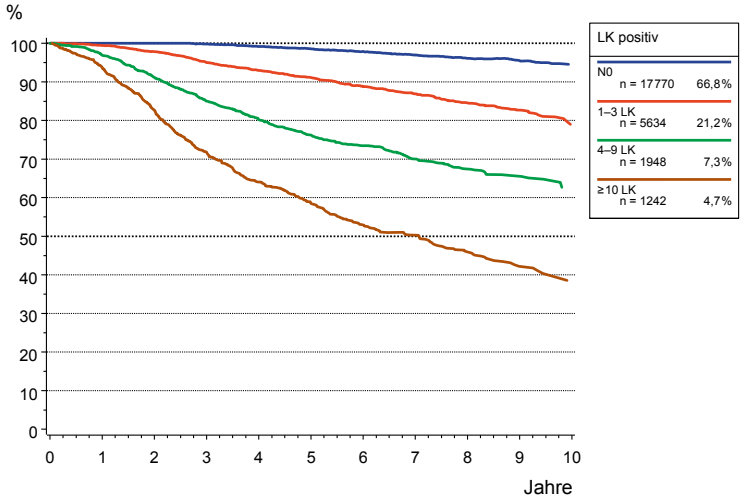

Abbildung 6 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (2007–2016, n = 26 594).

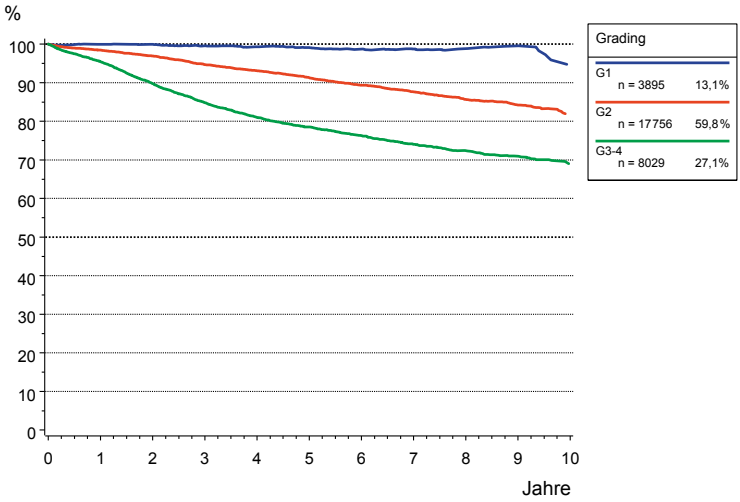

Abbildung 7 *Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading (2007–2016, n = 29 680).*

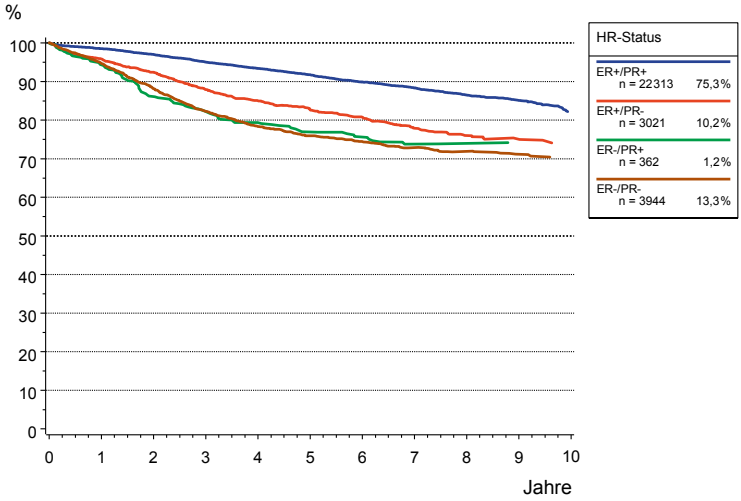

Abbildung 8 *Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor-Status (2007–2016, n = 29 640).*

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.01

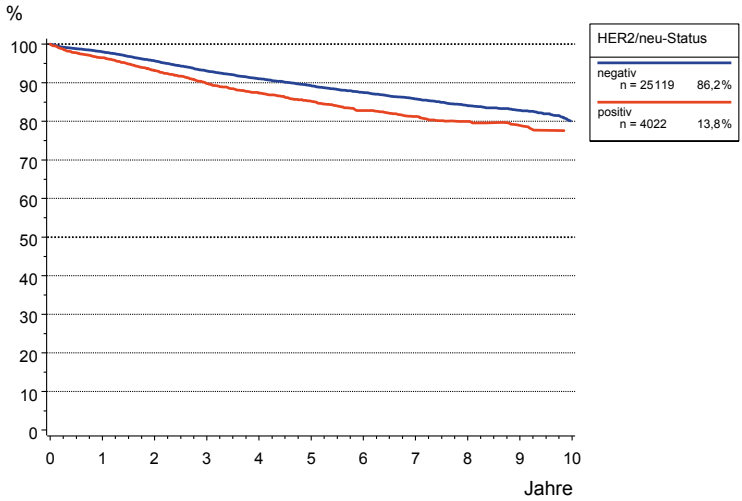

Abbildung 9 Relatives Überleben in Abhängigkeit vom HER2/neu-Status (2007–2016, n = 29 141).

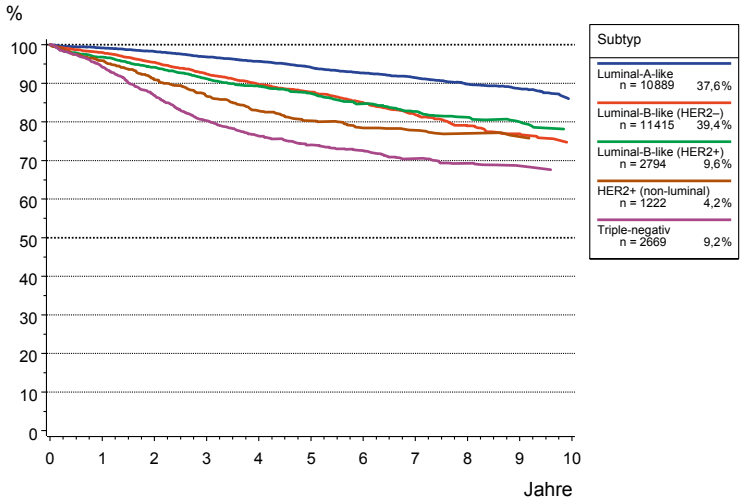

Abbildung 10 Relatives Überleben in Abhängigkeit von molekularen Subtypen (2007–2016, n = 28 989).

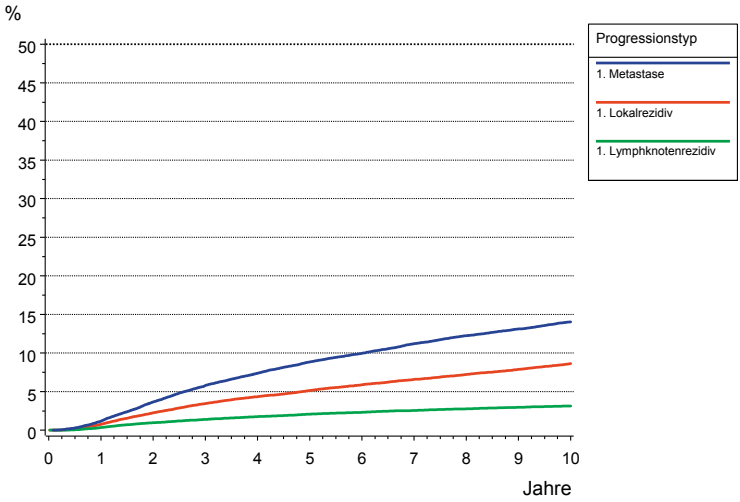

Abbildung 11 Zeit bis zur Progression (TTP) nach Progressionstyp (kumulative Inzidenz, primär M0, 1998–2016, n = 46 163).

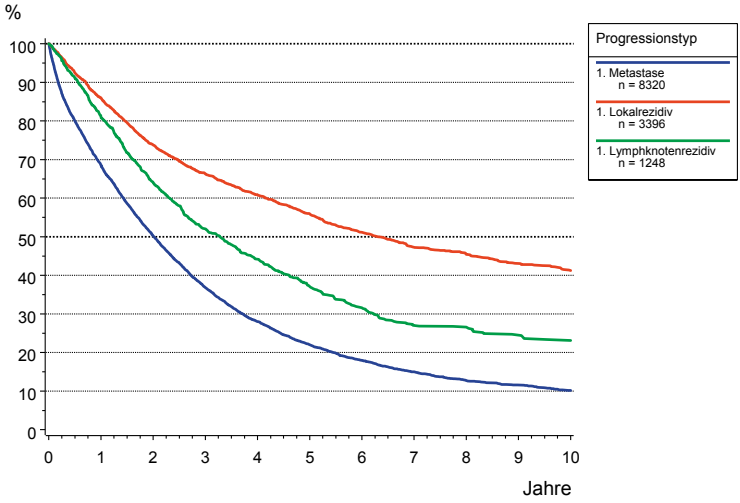

Abbildung 12 Relatives Überleben ab Progression nach Progressionstyp.

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 80,3 % bzw. 74,0 %, nach 10 Jahren leben noch 76,2 % bzw. 68,6 % der Patientinnen. Patientinnen mit einem Luminal-A-like-Tumor haben hingegen eine sehr gute Prognose. Nach 5 Jahren leben noch 94,2 %

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.01

und nach 10 Jahren noch 88,6 % (Luminal-B-like (HER2–): 87,7 % bzw. 76,9 %; Luminal-B-like (HER2+): 87,4 % bzw. 80,0 %).

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 8,6 % nach 10 Jahren, Lymphknotenrezidive sind mit 2,1 % bzw. 3,1 % deutlich seltener. Am häufigsten sind Fernmetastasen mit 8,8 % (nach 5 Jahren) bzw. 14,0 % (nach 10 Jahren).

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 56,0 %, beim Lymphknotenrezidiv 37,1 % und bei einer Metastase als erster Progression 22,0 %.

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-/Arzt-Impressum).

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

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 10.4486/317.01

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

Forman D, Bray F, Brewster D et al (eds) (2014) Cancer Incidence in Five Continents, Vol X. IARC Scientific Publications No. 164. Lyon: International Agency for Research and Cancer. https://www.iarc.fr/news-events/cancer-incidence-in-five-continents-volume-x-in-pdf-format/ [letzter Zugriff: 31.08.2019]

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 (2018) Cancer Today. Cancer fact sheets. https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers [letzter Zugriff: 31.08.2019]

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hrsg) (2017) Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut.

Tumorregister München (TRM) (2019) www.tumorregister-muenchen.de bzw. www.tumorregister-muenchen.de/area.php [letzter Zugriff: 31.08.2019]

Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2019) Datenbankabfrage unter www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [letzter Zugriff: 31.08.2019]

Mammakarzinom-Prävention

N. Ditsch, I. Himsl, S. Maurer, B. Plattner, C. Wolf, C. Zeder-Göß

Schlagwörter

• Hyperinsulinämie und Mammakarzinom-Inzidenz • Alkohol und Brustkrebsrisiko • Vitamin-D-Rezeptoren in der Ätiologie von Krebs • Hormonersatztherapie (HRT) in der Peri- und Postmenopause • erhöhte Inzidenz bei perimenopausalem Beginn einer HRT • Abnahme des Körpergewichts • Mammakarzinom-Präventionsstudien • Chemoprävention • individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Das individuelle Risikoprofil bei 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 eindeutig, dass ärztlich-medizinischer Handlungsbedarf besteht, um die Situation zu verbessern.

Primäre Prävention

Grundsätzlich gibt es 3 Wege der Prävention: primäre Prävention, d. h. Verhinderung der Erkrankung, Entwicklung und Einführung neuer Therapieverfahren, sekundäre Prävention, d. h. Früherkennung von Tumoren und damit Primärdiagnose in einem Stadium dominierender Heilbarkeit, und die tertiäre Prävention mit dem therapeutischen Ansatz bei bereits eingetretener Erkrankung.

Die Prävention epidemiologisch häufiger Erkrankungen ist zunehmend in den Fokus gesundheitspolitischer Überlegungen und in den Bereich ärztlichen Handelns gerückt (Ullrich et al. 2004, Miller 2004). Insgesamt wird in den letzten Jahren ein verstärktes Bemühen um Früherkennung und Prävention vonseiten sowohl der Ärzte als auch der Kostenträger sichtbar. Die Aufklärung vor allem risikobelasteter Frauen wurde intensiviert und findet zunehmend auch in der klinischen Umsetzung ihren Platz (*WHO Global Strategy on Diet and Physical Activity*; 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.

Zielgruppen für die Mammakarzinom-Prävention und Risikocharakterisierung

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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

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)
- 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 (diabetogene Risiken: Ernährungszustand, Body-Mass-Index, körperliche Aktivität)
- Zustand nach Thoraxbestrahlung
- hohe Brustdichte und Veränderungen des Dichtegrades in der Mammografie (Lokate et al. 2013)
- proliferative und präkanzeröse Gewebeveränderungen/Risikoläsionen

Konstitutionelle Faktoren

Eine sichere Bestimmung des individuellen Erkrankungsrisikos ist (noch) nicht möglich. Die allgemeine Risikoberechnung basiert auf Risikomodellen für Brustkrebs. Ein Risikomodell ist ein statistisches Modell, das die Wahrscheinlichkeit 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 dabei nur in zusammengefasster Form berücksichtigt (Bickeböller und Fischer 2007). Das bis dato 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 (Quante et al. 2012, Gail et al. 1989). 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

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

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 (Neise et al. 2001, Heisey et al. 2004).
Zur Risikominderung stehen den Lebensstil beeinflussende oder verändernde Maßnahmen sowie die operative und medikamentöse Prävention zur Verfügung.

Ernährung, Lebensstil, hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie 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

In einer prospektiven Studie 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 mit steigendem BMI (Body-Mass-Index) eine signifikante Zunahme der Inzidenz und Mortalität (RR = 2,12).

Body-Mass-Index

Nahrungsbestandteile

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).
Der Einfluss einer diätetischen Fettrestriktion auf das Rezidivrisiko am Mammakarzinom erkrankter Frauen wurde im Rahmen der *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS) untersucht (Chlebowski et al. 2006, Chlebowski et al. 2016). Gemessen an der Vergleichsgruppe ohne Fettrestriktion zeigte die Analyse im medianen Follow-up von 5,8 Jahren einen Vorteil für das Kollektiv mit Nahrungsfettreduktion (Reduktion von 29 % auf 21 % der gesamtkalorischen Menge, ohne Differenzierung nach gesättigten, einfach oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren): Verbesserung der Rückfallrate (RFS; Hazard-Ratio [HR] = 0,79) sowie des Gesamtüberlebens (OS; HR = 0,78). Besonders ausgeprägt war der Nutzen für die Patientinnen mit rezeptornegativem Mammakarzinom (Interventions-Arm versus Kontrollgruppe: HR = 0,9 bei ER+/PR+, verglichen mit 0,47 bei ER–/PR– Tumoren). Patientinnen, die den Nahrungsfettanteil reduzierten, zeigten nach bis zu 16 Jahren Nachbeobachtung eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (234 vs. 443 Todesfälle; HR = 0,82 [95 %-KI 0,70–0,96]; p = 0,01).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Eine aktuelle Metaanalyse zu Milch- und Joghurtprodukten konnte allerdings keinen eindeutigen Zusammenhang von höherem Fettanteil und der Entwicklung eines Mammakarzinoms feststellen (Chen et al. 2019).
Die Vergleiche der Studien weisen auf mögliche Zusammenhänge vor allem in bestimmten Subkollektiven hin. Hieraus könnten sich sekundärpräventive Optionen für rezeptornegative Hochrisikopatientinnen entwickeln. Darüber hinaus kann durch eine geeignete Ernährungsberatung und diätetische Modifikation auf wichtige Ko-Morbiditäten eingegangen und auf diese Weise eine deutliche Mortalitätsreduktion auch „außerhalb" des Mammakarzinom-Risikos erreicht werden.

Hyperinsulinämie/IGF-1

Hyperinsulinämie

Die Assoziation „westlicher" Ernährungsgewohnheiten („high-carbohydrate diet") und der konsekutiven Hyperalimentation und Adipositas erscheint von großer Wichtigkeit, da gerade das Insulin z. B. durch Bindung an die Rezeptoren der Tyrosinkinase-Familie seine Wirkung als Wachstumsfaktor voll entfalten kann (z. B. IGF-1/IGFBP-3). Eine Korrelation zwischen Hyperinsulinämie und Mammakarzinom-Inzidenz wurde in einer Querschnittstudie an 3868 Frauen (60–79 Jahre) beschrieben, wobei in der entsprechenden Risikogruppe eine Mammakarzinom-Inzidenz von 1,8–5,7 % angegeben wurde (Lawlor et al. 2004). Inzwischen gilt ein Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie und Mammakarzinom als gesichert (Kang et al. 2018). Assoziationen zwischen einer Diabeteserkrankung und einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko wurden beschrieben, lassen derzeit aufgrund der heterogenen Datenlage aber noch keine sicheren Rückschlüsse auf eine Anwendung von Antidiabetika (z. B. Metformin) in der Prävention zu (Gong et al. 2016).

Alkohol

Nahezu alle Studien zeigten eine positive Korrelation mit linearer Zunahme der Mammakarzinom-Inzidenz in Abhängigkeit von der täglich zugeführten Alkoholmenge. Dies gilt insbesondere für rezeptorpositive und invasiv-lobuläre Tumoren. In einer gepoolten Analyse verschiedener Kohortenstudien wurden 322 647 Frauen bis zu 11 Jahre lang beobachtet, darunter 4335 Patientinnen mit Mammakarzinom. Unabhängig von der Art der Alkoholika betrug in dieser Gruppe das relative Risiko (RR) 1,09 bei 10 g Alkohol/Tag und 1,41 bei 30–60 g/Tag (Smith-Warner et al. 1998). Die Risikoerhöhung durch Alkohol gilt sowohl für prä- als auch für postmenopausale Frauen und ist bereits bei einer geringen regelmäßig zugeführten Alkoholmenge zu beobachten (Liu et al. 2015). Welcher Mechanismus der positiven Korrelation zwischen Alkohol und Brustkrebsrisiko zugrunde liegt, wird unterschiedlich diskutiert. Die von den meisten Autoren favorisierte Theorie ist die Beeinflussung des Östrogenspiegels durch Alkoholkonsum. Daneben scheint Alkohol als direktes Kanzerogen eine Wirkung auf die Zellen der Brustdrüse entfalten zu können (Brooks und Zakhari 2013).

Beeinflussung des Östrogenspiegels durch Alkoholkonsum

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Vitamin-D-Defizienz

Vitamin D vermittelt seine biologische Wirkung durch die Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor, der als Transkriptionsfaktor fungiert. Unabhängig davon, ob Vitamin D enteral aufgenommen oder durch die Haut synthetisiert wird, muss es durch Hydroxylierung in die aktive Form 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (1,25$(OH)_2$D3) umgewandelt werden. Aktuell verdichten sich die Hinweise auf eine präventive Wirksamkeit von Vitamin D (Zeeb und Greinert 2010, Gandini et al. 2011, Yin et al. 2010, Giammanco et al. 2015). 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), sind die Daten beim Mammakarzinom nicht so eindeutig (Jacobs et al. 2016). 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 (Taverna-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, während Brustkrebspatientinnen mit hohen Vitamin-D-Spiegeln ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufwiesen. Vitamin D scheint also insbesondere im Hinblick auf die Prognose der am Mammakarzinom erkrankten Frauen von Bedeutung zu sein (Kim und Je 2014, Mohr et al. 2014).

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 et al. 2010, 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.

Geringe körperliche Aktivität

Tabelle 1 gibt einen kurzen Überblick über die Einschätzung einer Vitamin-D-Defizienz.

Andere große Studien können allerdings einen eindeutigen Zusammenhang nicht bestätigen. Beispielsweise bewerteten Mendel'sche Randomisierungsanalysen von *Dimitrakopoulou* et al. (2017) die Zusammenhänge zwischen zirkulierenden

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Tabelle 1 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: Ross et al. , Holick et al. 2011.

25(OH)D-Spiegeln und dem Risiko für 7 Krebsarten einschließlich Brustkrebs. Die Mendel'sche Randomisierung ist eine Forschungsmethode, die Beweise für vermutete kausale Beziehungen zwischen modifizierbaren Risikofaktoren und Krankheiten liefert, wobei genetische Varianten als natürliche Experimente verwendet werden. 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]).
Zum aktuellen Zeitpunkt ist der prospektive epidemiologische Nachweis eines Zusammenhangs zwischen 25(OH)D-Serumspiegel und Brustkrebsrisiko nach wie vor nicht schlüssig und Vitamin-D-Ergänzungsstudien haben nicht gezeigt, dass eine Ergänzung das Risiko verringert (McNamara und Rosenberger 2019). Zur Vorbeugung von Brustkrebs kann derzeit daher kein routinemäßiges Vitamin-D-Screening und keine bestimmte Supplementierung empfohlen werden.

- Trotz fehlender nachgewiesener Kausalzusammenhänge und inkonsistenter Beweise aus Beobachtungsstudien haben das Screening auf Vitamin-D-Mangel und die Supplementierung in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen.
- Ein besseres Verständnis der komplexen Beziehung zwischen dem 25(OH) D-Status und dem Brustkrebsrisiko kann sich aus gut konzipierten verblindeten, randomisierten Humanstudien ergeben.
- 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.
- Es könnte ein Zusammenhang zwischen Menopause-Status, Vitamin-D-Spiegel und Brustkrebsrisiko bzw. -mortalität bestehen.

Hormonelle Kontrazeption

Nach einer Metaanalyse (Li et al. 2017) haben Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, ein höheres Risiko für triple-negative Mammakarzinome als Frauen, die dies nicht tun (OR 1,31 [95%-KI 1,18–1,45]; Z = 5,26, p < 0,00001).
In einer Fall-Kontroll-Studie mit Anwendung einer kombinierten hormonellen Kontrazeption über 5 Jahre zwischen dem 20. und 49. Lebensjahr bestand ein erhöhtes Risiko für Östrogenrezeptor-negativen (ER–) und triple-negativen Brustkrebs (ER–: OR 3,5 [95%-KI 1,9–9,0]; triple-negativ: OR 3,7 [95%-KI 1,2–11,8]) (Beaber et al. 2014).
Die norwegische Frauen- und Krebsstudie (NOWAC) (Busund et al. 2018) zeigte erstmals einen signifikanten Zusammenhang zwischen Progestin-Kontrazeptiva und Östrogenrezeptor-positiven Befunden (ER+). In dieser prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie wurde das Mammakarzinom-Risiko bei 74 862 Frauen bewertet, die prämenopausal mit oralen Progestin-only- (POC) oder kombinierten Kontrazeptiva behandelt worden waren. Die POC-Anwendung über fünf Jahre hinaus war mit ER+ (HR 1,59 [95%-KI 1,09–2,32]; p-Trend = 0,03) und ER+/PR+ Karzinomen (HR 1,63 [95%-KI 1,07–2,48]; p-Trend = 0,05) assoziiert, nicht aber mit ER– (p-Heterogenität = 0,36) oder ER–/PR– (p-Heterogenität = 0,49) Karzinomen. Wurden dagegen kombinierte orale Kontrazeptiva angewendet, erhöhte sich das Risiko für ER– und ER–/PR– Karzinome.

Progestin-only- (POC) und kombinierte Kontrazeptiva

Insgesamt scheint es ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Frauen zu geben, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, unabhängig von der Progestin-Komponente und monophasischem versus Langzyklus-Applikation. Ein erhöhtes Risiko wurde auch bei oralen und nichtoralen Levonorgestrel-Produkten festgestellt. Die meisten Frauen, die sich für die Anwendung dieser Verhütungsmethoden entscheiden, setzen sich jedoch keinem langfristigen Brustkrebsrisiko aus und profitieren möglicherweise von einer Reduktion anderer Krebsarten im späteren Leben. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um das Brustkrebsrisiko von nichtoralen kombinierten Kontrazeptiva und Nicht-Levonorgestrel-Gestagen-Formulierungen zu bestimmen. Neuere Studien deuten außerdem darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen Progestin-Exposition und Brustkrebsrisiko bei den verfügbaren synthetischen Präparaten unterschiedlich sein könnte. Hierzu sollten weitere Daten erhoben werden (White 2018).

Hormonersatztherapie

Die Hormonersatztherapie (HRT) in der Peri- und Postmenopause umfasst die kombinierte Östrogen/Progestin-Therapie (EPT) bei vorhandenem Uterus mit unterschiedlichen Progestinen und Applikationsformen (enteral, transkutan, vaginal) bzw. die Östradiol Monotherapie (ET) im Z. n. Hysterektomie.
Wesentliche Aspekte der Hormonersatztherapie sind im Hinblick auf das Risiko für ein Mammakarzinom:

- Monotherapie versus kombinierte Hormonersatztherapie
- Beginn der HRT
- Dauer der HRT
- Latenz bis zur Adjustierung des Risikos nach Absetzen der HRT

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Im Hinblick auf die Präparatezusammensetzung wurde in der *Million Women Study* für die ET (RR 1,30 [95%-KI 1,21–1,40]; p < 0,0001) und noch deutlicher für die kombinierten HRT (RR 2,0 [95%-KI 1,88–2,12]; p < 0,0001) eine signifikante Zunahme der Mammakarzinom-Inzidenz nachgewiesen (Beral et al. 2003, 2011).
Die *Women's Health Initiative Study*, in der über 27 000 Frauen mit einem medianen Alter von 63 Jahren in einen ET- (CEE) vs. einen EPT-Arm randomisiert wurden, zeigte ebenso eine signifikante Inzidenzsteigerung für die kombinierte HRT (HR 1,28 [95%-KI 1,11–1,48]; p < 0,0001). In der Subgruppe der hysterektomierten ET-Anwenderinnen ergab sich nach einem Follow-up von 13 Jahren und einer medianen Anwendungsdauer von 7 Jahren keine Steigerung der Inzidenz (Chlebowski et al. 2015). 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). In der Analyse von *Manson* (Auswertung der WHI-Studie bei einem kumulativen Follow-up von 18 Jahren) waren die kombinierte HRT (mediane Einnahmedauer 5,6 Jahre) und die ET (mediane Einnahmedauer 7,2 Jahre) auch im Vergleich zur Gruppe der Nichtanwenderinnen nicht assoziiert mit einer erhöhten oder reduzierten kardiovaskulären oder krebsspezifischen Mortalität (HR = 1,02 [95%-KI 0,96–1,08]; p = 0,51 für die kombinierte HRT, und HR = 0,94 [95%-KI 0,88–1,01]; p = 0,11 für die ET) (Manson et al. 2017).
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]).

Million Women Study

In der *Million Women Study* bestand die Inzidenzsteigerung unabhängig vom Alter der Patientin bei Beginn der HRT (Beral et al. 2011). Das relative Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, war größer bei perimenopausalem oder unmittelbar postmenopausalem Beginn der HRT als bei Beginn nach einem längeren Intervall (p < 0,001, sowohl für ET als auch für EPT). Bei ET-Anwenderinnen zeigte sich eine geringe Risikosteigerung, wenn die ET frühestens 5 Jahre nach der Menopause begonnen hatte (RR 1,05 [95%-KI 0,89–1,24]). Die Brustkrebsinzidenz war signifikant erhöht bei perimenopausal oder weniger als 5 Jahre postmenopausal begonnener ET (RR 1,43 [95%-KI 1,35–1,51]). Ein ähnliches Muster ergab sich bei EPT-Anwenderinnen (RR = 1,53 [95%-KI 1,38–1,70] bzw. 2,04 [95%-KI 1,95–2,14]). Die altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate für den Altersbereich 50–59 Jahre betrug für Nichtanwenderinnen 0,30 % (95%-KI 0,29–0,31), für ET-Anwenderinnen 0,43 % (95%-KI 0,42–0,45) und für EPT-Anwenderinnen 0,61 % (95%-KI 0,59–0,64) (Beral et al. 2011).
Das Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, steigt mit der Einnahmedauer und ist größer bei Frauen, die die HRT unmittelbar nach der Menopause begonnen haben, 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 (RR = 1,44 [95%-KI 1,37–1,52 versus 1,24 [95%-KI 1,14–1,35]); dieser Unterschied zeigte sich deutlicher auch bei EPT-Anwenderinnen (RR = 2,19 [95%-KI 2,10–2,27] versus 1,62 [95%-KI 1,54–1,71]) (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).

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

In der *Women's Health Initiative Study* bestand eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen, zerebralem Insult, Brustkrebs und Knochenfrakturen – in ihrer Gesamtheit relevante, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Ereignisse, die in der WHI-Studie in ca. 50 % zu den Todesfällen ohne Erhöhung der Gesamtmortalität (Langzeitauswertung von *Manson* et al. 2017) beitrugen. Im Hinblick auf die komplexe Balance von Nutzen und Risiko einer HRT kann bei moderaten bis schweren Symptomen in Abwesenheit von Kontraindikationen (Stuenkel et al. 2015) nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung und Einbindung von lebensstilverbessernden Maßnahmen die HRT für einen begrenzten Zeitraum diskutiert werden (Manson et al. 2016).

- Die Inzidenz für Brustkrebs ist unter HRT erhöht, eine kombinierte HRT erhöht das Risiko deutlicher als eine ET.
- Eine Östrogen-Monotherapie kann durchgeführt werden, z. B. vaginal; bei nicht hysterektomierten Patientinnen soll über das erhöhte Endometriumkarzinom-Risiko aufgeklärt werden.
- Die Brustkrebsinzidenz ist bei perimenopausalem Beginn einer HRT erhöht.
- Gemäß der Langzeitauswertung der WHI-Studie war eine HRT für 5–7 Jahre nicht mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.

Reduktion des Mammakarzinom-Risikos durch Sport und körperliche Aktivität

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 Fall-Kontroll-Studien belegen, dass durch Sport das relative Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms gesenkt werden kann (Bernstein et al. 1994, D'Avanzo et al. 1996, Gammon et al. 1998, Thune et al. 1997).
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")
- Abnahme des Körpergewichts: Reduktion des abdominalen Fettanteils, Abnahme der Adipokine (z. B. Leptin) / Zunahme von Adiponectin (verminderte Interaktion Fettzellmaturation und Mammakarzinom)
- Aktivierung zellulärer „Entgiftungsmechanismen" (z. B. Aufrechterhaltung des Zellschutzes gegenüber freien Radikalen)
- Epigenetische Veränderungen mit Reduktion pro-inflammatorischer Marker (TNF-α, IL-6, CRP)
- Normalisierung des Glucose-Stoffwechsels: „Verlust" der peripheren Insulinresistenz (Abnahme von Insulin, C-Peptid, IGF-1) (Kaaks 1996)

Körperliche Aktivität kann das Mammakarzinom-Risiko um 20–25 % reduzieren

Mittlerweile liefern mehr als 70 Studien ein (trotz großer methodischer Unterschiede) relativ homogenes Ergebnis: Körperliche Aktivität kann das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um 20–25 % reduzieren (Lynch et al. 2011). Die internationale EPIC-Kohortenstudie (Steindorf et al. 2013) konnte in 11,6 Jahren Nachbeobachtung eine moderate Reduktion des Brustkrebsrisikos um 5 % zeigen, wobei der Effekt mit zunehmender Aktivität vor allem postmenopausalen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Frauen zugutekam. Die Interpretation dieser Daten (in der Studie wurden moderate und gesteigerte Aktivität hinsichtlich 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.).

Empfohlene Maßnahmen:

- 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.

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

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: prophylaktische Mastektomie und Ovarektomie

Als chirurgische Maßnahmen kommen die prophylaktische bilaterale Mastektomie (BPM) und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) in Betracht. Die PBSO sollte bei Mutationsträgerinnen der Gene *BRCA1* und *BRCA2* und kann bei Mutationen in *RAD51* und *BRIP1* (also mit nachgewiesener deutlicher Risikoerhöhung v. a. für ein Ovarialkarzinom) nach abgeschlossener Familienplanung und in der Regel ab dem 40. Lebensjahr, angeboten und nur in ausgewählten Einzelfällen ohne Mutationsnachweis erwogen werden (s. Kapitel *Genetik*).

Medikamentöse Prävention

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 (Tabelle 2). Derzeitige Einsatzbereiche betreffen vor allem Hochrisikopatientinnen mit nachgewiesener Mutation (s. Kapitel *Genetik*), Studienergebnisse wurden darüber hinaus aber am häufigsten für die Prävention bei Risikosituation und auch nach Primärerkrankung veröffentlicht.

Tamoxifen

Die Rationale für die Verwendung von Tamoxifen in der Mammakarzinom-Prävention resultiert aus der relativen Risikoreduktion von 43–49 % für ein ipsi- oder kontralaterales invasives Rezidiv bei Frauen mit DCIS oder in frühen Brustkrebsstadien

Rezidivrisikoreduktion von 43–49 % durch Tamoxifen

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Tabelle 2 Gegenüberstellung der randomisierten, prospektiven Mammakarzinom-Präventionsstudien (übertragen von Chlebowski et al. 2002).

Studie	Alters-gruppe	Einschluss-kriterien	Ausschluss-kriterien	Mittleres Alter	HRT (%)	Familiäre Belastung[a]
NSA BP-P1	> 35	Alter > 60 oder 35–59 Jahre, mit Risiko > 1,66 % in den nächsten 5 Jahren (Gail oder CLIS)	HRT, DCIS, tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, orale Kontrazeption < 3 Monate vor Studienbeginn	52	Ausschluss-kriterium	75
IBIS-1	35–70	erhöhtes MC-Risiko	vorherige Krebserkrankung, DCIS, tiefe Beinvenenthrombose, Embolie	51	40	96
Royal Marsden	30–70	erhöhtes MC-Risiko, Verwandte 1. Grades	vorherige Krebserkrankung, tiefe Beinvenenthrombose, Embolie	47	42	100
Italian	35–70	Z. n. Hysterektomie, auf das MC-Risiko wird kein Bezug genommen	tiefe Beinvenenthrombose, Embolie	51	19	21

[a] % Patienten mit betroffenen Verwandten 1. Grades; [b] P = Placebo, TAM = Tamoxifen; [c] ausgeschlossen von der Auswertung

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Vorherige Brust-erkrankungen	Randomisierte Frauen		Invasive Karzinome		Nichtinvasive Karzinome		Gesamtzahl		Risiko	
	P[b]	TAM[b]	P[b]	TAM[b]	P[b]	TAM[b]	P[b]	TAM[b]	OR	95%-KI
7 % LCIS, 10 % ADH	6707	6681	175	89	69	35	244	124	0,51	0,39–0,66
5 % LCIS oder ADH	3701	3709	166	124	27	17	145	142	0,73	0,58–0,91
11 Frauen mit DCIS[c]	1244	1250	64	54	7	7	75	62	0,83	0,58–1,16
keine	2708	2700					45	34	0,76	0,47–1,60

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

(Fisher et al. 1999). Bisher durchgeführte placebokontrollierte Mammakarzinom-Präventionsstudien mit Tamoxifen zeigen durchweg eine Inzidenzsenkung in der Tamoxifen-Gruppe. Die weltweit größte Studie (NSABP P-1) mit 13 388 teilnehmenden Frauen wies über alle Altersgruppen eine relative Inzidenzsenkung invasiver und nichtinvasiver Mammakarzinome von ca. 50 % auf (Tabelle 2). Dies führte in den USA zur Zulassung des Medikaments für die Indikation „Prävention des Mammakarzinoms bei einem rechnerischen Risiko von > 1,66 %". In Deutschland ist Tamoxifen zur Mammakarzinom-Prävention nicht zugelassen und kann lediglich „off-label" eingesetzt werden.

Die umfangreichste europäische Präventionsstudie (*International Breast Cancer Intervention Study I* = IBIS I) zeigte bei 7154 Frauen eine relative Inzidenzsenkung um 33 %. Eine Hormonersatztherapie, die 40 % der teilnehmenden Frauen eingenommen hatten, führte zu keiner Veränderung des präventiven Tamoxifen-Effekts. Eine aktualisierte Analyse der IBIS-I-Daten liegt für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 16,0 Jahren vor (n = 7154, davon n = 3579 TAM vs. n = 3575 Placebo). Die relative Risikoreduktion für invasive Karzinome betrug 29 % (HR = 0,71 [95%-KI 0,60–0,83], p < 0,0001); sie lag während der ersten 10 Jahre der Nachbeobachtung bei 28 % und in den Jahren 11–16 bei 31 % (Cuzick et al. 2015). Ein gleichsinniger Effekt zeigte sich für die Reduktion nichtinvasiver Läsionen (DCIS): HR = 0,65 (95%-KI 0,432–1,00). Die präventive Wirkung von Tamoxifen war auf rezeptorpositive Mammakarzinome limitiert. Verglichen mit den 10-Jahres-Daten zeigt das 16-Jahres-Follow-up eine persistierende präventive Wirksamkeit im Sinne einer Risikoreduktion um den Faktor 1,5 für invasive Läsionen bzw. um den Faktor 3 für Hormonrezeptor-positive Läsionen insgesamt, sodass von einer Langzeitprävention gesprochen werden kann. Für Patientinnen mit simultaner Hormon(substitutions)therapie (immerhin ca. 15 %) lässt sich keine signifikante Reduktion der Tamoxifen-Wirkung nachweisen (Cuzick et al. 2007). Möglicherweise implizieren diese Beobachtungen eine präventive Wirksamkeit von Tamoxifen in der Prämenopause (Tabelle 2) (Veronesi et al. 2002, Chlebowski et al. 2002).

Reduktion nichtinvasiver Läsionen (DCIS)

Die Vielzahl der unter Tamoxifen auftretenden Nebenwirkungen in verschiedenen Geweben und Organen unterstreicht die Komplexität des Problems von Empfehlungen zur Prävention bei gesunden Frauen mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko. So zeigte die IBIS-I-Studie im Tamoxifen-Arm eine im Vergleich zum Kontroll-Arm höhere Mortalität durch andere Todesursachen, z. B. Thromboembolie oder Endometriumkarzinom. Daher ist eine ausführliche Beratung über die Wirkungen und Nebenwirkungen unter Einbeziehung der individuellen Risikowahrnehmung unerlässlich. Unverändert lehnen ca. 44 % der Frauen nach ausführlicher Aufklärung und Beratung die präventive Tamoxifen-Einnahme ab (Bober et al. 2004). Interessanterweise war eine deutlich höhere Wirksamkeit bei denjenigen Patientinnen zu beobachten, die vermehrt über klimakterische Beschwerden klagten. Eine CYP2D6-Testung bei präventiver Gabe von Tamoxifen muss mittlerweile (aufgrund negativer Datenlage in der adjuvanten Therapie) abgelehnt werden. Auch ist weiterhin unklar, ob die in der adjuvanten Therapie verwendete Dosierung von Tamoxifen mit 20 mg/d als präventiver Standard angesehen werden sollte: *Decensi* et al. (2007) konnten zeigen, dass bereits eine tägliche Dosis von 5 mg Tamoxifen zu einer effizienten Verbesserung des IGF1/IGFBP3-Quotienten führt; dabei war unter simultaner Hormontherapie keine Risikosteigerung hinsichtlich kardialer und/oder thromboembolischer Ereignisse gegeben.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Verwendung weiterer Substanzen in der medikamentösen Prävention des Mammakarzinoms

Nachdem der Nachweis über die prinzipielle Möglichkeit einer Mammakarzinom-Prävention erbracht wurde, werden zurzeit eine Reihe weiterer Substanzen mit dem Ziel der Inzidenz- und Mortalitätssenkung geprüft. Hier kommen v. a. Medikamente zum Einsatz, die sich bereits in der Therapie des Mammakarzinoms als effektiv erwiesen haben (SERM, Aromatase-Hemmstoffe, GnRH-Analoga) bzw. aufgrund ihrer Wirkmechanismen eine präventive Effektivität erwarten lassen (Retinoide, Phytoöstrogene) (Tabelle 3).

Ein wichtiger Vorteil der Chemoprävention ist, dass verschiedene anti-östrogen wirkende Stoffe bei länger dauernder Einnahme zu einer Verringerung der röntgenologischen Brustdichte beitragen (Atkinson et al. 1999, Brisson et al. 2000, Chow et al. 2000, Freedman et al. 2001, Konez et al. 2001, Christodoulakos et al. 2002). Da die Treffsicherheit der Mammografie mit zunehmender Brustdichte deutlich abnimmt (Kolb et al. 2002), ist ein positiver Effekt bezüglich der Entdeckungsrate insbesondere kleiner Karzinome zu erwarten. Während für die hormonelle Substitu-

Verringerung der röntgenologischen Brustdichte

Tabelle 3 Derzeit geprüfte Präventionsmöglichkeiten – Auswahl.

Substanz	Einsatzgebiet	Studienziel
GnRH + E2 + Testosteron + MPA (Weitzel et al. 2007)	Junge Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko	Verbesserung der Bildgebung, Reduktion der östrogengesteuerten Proliferation
Raloxifen (Zujewski et al. 2002)	Phase-II-Studie; prämenopausale Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko	Verbesserung der Bildgebung durch Verminderung der mammografischen Dichte
Retinoide	BRCA1-Mutationsträgerinnen	Gezielte Prävention bei BRCA1-Mutationsträgerinnen
Raloxifen for Use in The Heart (RUTH-Studie) (Mosca 2001)	Frauen mit erhöhtem Herzerkrankungsrisiko bei Parallelerfassung des Brustkrebsrisikos	Primärer Studienendpunkt: Herzerkrankungen; sekundärer Studienendpunkt: Brusterkrankungen, Osteoprotektion bei Osteoporose
Aromasin Prevention Study (ApreS) (Bevilacqua et al. 2001)	BRCA1- und -2-Mutationsträgerinnen	Primäre und sekundäre Prävention, Verbesserung der Früherkennung
Hormone replacement therapy Opposed by low-dose Tamoxifen (HOT-Studie) (Decensi et al. 2007)	Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko	Inzidenzsenkung bei Parallelbehandlung HRT plus 5 mg Tamoxifen/d über 5 Jahre

tionstherapie ein negativer Effekt bezüglich der Treffsicherheit (Verschlechterung von Sensitivität und Spezifität) belegt ist (Laya et al. 1996, Marugg et al. 1997, Litherland et al. 1999, Kavanagh et al. 2000, Heinig et al. 2002), ist bei Anti-Östrogen-Therapie eine Verbesserung der Treffsicherheit zu erwarten.
Nach einer ersten Pilotstudie könnte eine kurzzeitige Einnahme von Anti-Östrogenen sogar von Interesse für die Verbesserung der Treffsicherheit der MRT sein, da hierdurch zumindest bei einem Teil der Fälle unspezifische Anreicherungen in gutartigen Veränderungen zurückgehen. Derartige Beobachtungen könnten gerade für die MRT-Diagnostik als Differenzierungskriterium bedeutsam sein (Litherland et al. 1999, Heywang-Köbrunner et al. 2002).

Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM): Raloxifen

33%ige Mammakarzinom-Reduktion im 1. Jahr durch Tamoxifen

In der Auswertung von Sekundärbeobachtungen der MORE-Studie (*Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation*) (Tabelle 4), die die Anwendung von Raloxifen (RAL) versus Placebo bei 7705 postmenopausalen Frauen zur Verhinderung osteoporotisch bedingter Frakturen beinhaltete, wurde in den Raloxifen-Armen eine signifikante Reduktion Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome gefunden (Martino et al. 2004). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der NSABP-P1-Studie, in der durch Tamoxifen-Gabe eine 33%ige Mammakarzinom-Reduktion im 1. Jahr mit stabiler Risikoreduktion über die Gesamtstudiendauer erreicht wurde, ist der prä-

Tabelle 4 Zusammenfassung von Sekundärergebnissen der MORE-Studie unter dem Gesichtspunkt der präventiven Wirkungen und Nebenwirkungen: 7705 prospektiv randomisierte Frauen, 3-jährige Behandlung, Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten.

Studieninhalte	Ergebnisse
Invasive Mammakarzinome	Erstauswertung 1999: n = 40 (Raloxifen 13, Placebo 27); RR 0,24 [95 %-KI 0,13–0,44] Update 2001/2002: n = 59; RR 0,28 [95 %-KI 0,09–0,30]; absolute Risikoreduktion 1,4 Frauen pro 100 Behandlungen mit Raloxifen für 5 Jahre
Nichtinvasive Mammakarzinome	keine signifikante Differenz (Raloxifen 7, Placebo 5)
Endometriumkarzinome	Raloxifen-Gruppe: RR 0,80 [KI 0,2–2,7]
Vaskuläre Nebenwirkungen	Raloxifen-Gruppe: RR 3,1 [KI 1,5–6,2]
Thromboembolie-Risiko (CORE-Studie, Martino et al. 2004)	Raloxifen-Gruppe: RR 2,17 [KI 0,83–5,70]
Dosisabhängigkeit	nicht signifikant (60-mg-Dosis: RR 0,22; 120-mg-Dosis: RR 0,26)
Abhängigkeit von der Therapiedauer	minimaler protektiver Effekt in den ersten 12 Monaten, danach ansteigend (24 Monate)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

ventive Effekt von Raloxifen erst nach einjähriger Behandlung zu verzeichnen. Verschiedene Überlegungen gehen von einer frühtherapeutischen Wirkung von Tamoxifen (TAM) und einer direkt präventiven Wirkung von Raloxifen aus (Vogel et al. 2006). Eine Subgruppenanalyse bei 7290 Frauen der MORE-Studie ergab in der Placebo-Gruppe ein 6,8-mal höheres Brustkrebsrisiko bei Östradiol-Serumwerten über 10 pmol/l und eine ausgeprägtere Risikoreduktion durch Raloxifen in dieser Gruppe (Martino et al. 2004). Außerdem führte Raloxifen zur Verminderung der Brustdrüsendichte in der Mammografie, sodass die Früherkennung verbessert werden könnte.

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*). Das Outcome nach 81 Monaten medianem Follow-up ist in Tabelle 5 zusammengefasst: Raloxifen erreichte im Verlauf 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).

Diese Beobachtungen sind konkordant zu den Ergebnissen der CORE-Studie.

Ergebnisse der MORE/CORE-Studie (Martino et al. 2004) belegen die hohe präventive Wirksamkeit von Raloxifen für die Subgruppe der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, wobei bei lediglich ca. 50 % der Studienteilnehmerinnen von einem erhöhten Brustkrebsrisiko auszugehen ist (Kalidas et al. 2004). Aufgrund des präventiven Effekts nach 4 Jahren Raloxifen (mit einer Inzidenzabsenkung von 72 %) wurde randomisiert eine erweiterte Gabe von insgesamt 8 Jahren Raloxifen gegen 4 Jahre Raloxifen und nachfolgend 4 Jahre Placebo geprüft und ergab eine Inzidenzminderung von 66 % aller invasiven (HR = 0,34 [KI 0,22–0,50]) und 76 % der rezeptorpositiven Mammakarzinome (HR = 0,24 [KI 0,15–0,40]) (Martino et al. 2004).

Inzidenzminderung von 66 % invasiver und 76 % rezeptorpositiver Mammakarzinome durch Raloxifen

Tabelle 5 Zusammenfassung von Ergebnissen der STAR-Studie (Auswertung Stand 03/2009): 19 471 postmenopausale Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko. Randomisiert: Tamoxifen (TAM) 20 mg vs. Raloxifen (RAL) 60 mg, Nachbeobachtungszeit: 81 Monate.

Studieninhalte	Ergebnisse
Invasive Karzinome	310 (RAL) vs. 247 (TAM), RR = 1,24 [KI 1,04–1,47]; p = 0,01
Präinvasive Läsionen	137 (RAL) vs. 111 (TAM), RR = 1,22 [KI 0,95–1,59]
Thromboembolische Ereignisse • tiefe Beinvenenthrombose • Lungenembolie	86 (RAL) vs. 118 (TAM), RR 0,72 [KI 0,54–0,95] 68 (RAL) vs. 84 (TAM), RR 0,8 [KI 0,57–1,11]
Endometriumkarzinom	37 (RAL) vs. 65 (TAM), RR 0,55 [KI 0,36–0,83]; p = 0,003

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Lasofoxifen und Arzoxifen, zwei weitere SERM, zeigten eine gute Wirksamkeit in randomisierten Präventionsstudien, ohne dabei das Risiko für ein Endometriumkarzinom zu erhöhen. Allerdings muss hier einschränkend die erhöhte Rate an thromboembolischen Ereignissen genannt werden (Cummings et al. 2011, Powles et al. 2012, Nelson et al. 2013).

Aromatase-Hemmstoffe

Die ausgeprägtere Absenkung der Östradiol-Serumspiegel bei Frauen in der Postmenopause und die im Vergleich mit Tamoxifen höhere Effektivität der Aromatase-Hemmstoffe in der Behandlung des Mammakarzinoms führten folgerichtig dazu, diese Stoffgruppe im Rahmen der Mammakarzinom-Prävention zu untersuchen. 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 Intervention Study*) wurde im Präventions-Arm für postmenopausale Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko die Verwendung von Anastrozol gegen Placebo untersucht und der präventive Effekt nachgewiesen (Tabelle 6). Bei fehlenden Langzeitdaten bezüglich der Nebenwirkungen der Aromatase-Hemmer und fehlender Zulassung zur Prävention ist zu beachten, dass der Einsatz nur unter Studienbedingungen erfolgen sollte (Tabelle 7).
Exemestan wurde in einer italienischen Studie bei Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation und im Rahmen der sekundären Prävention mit dem Ziel der Verbesserung der Früherkennung durch Verminderung der mammografischen Dichte bei postmenopausalen Frauen und Frauen mit vorangegangener Hormonersatztherapie geprüft (Tabelle 3; Bevilacqua et al. 2001).
In einer weiteren Studie wurden 4560 postmenopausale Frauen mit einem Gail-Risiko-Score > 2 % (Durchschnitt der Studienpopulation: 2,3 %) zunächst in drei Gruppen randomisiert: Placebo vs. Exemestan 25 mg vs. Exemestan 25 mg/d plus Celecoxib. Aufgrund potenziell kardiotoxischer Nebenwirkungen wurde der Kombinations-Arm beendet und die Studie 2-armig mit Exemestan vs. Placebo weitergeführt. Nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten zeigte sich eine hohe

Tabelle 6 IBIS II: Mammakarzinom-Präventionsstudie in Deutschland (Cuzick et al. 2014).

IBIS II „International Breast Intervention Study“	
Zielgruppe	Postmenopausale Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko
Studiendurchführung	GBG Frauenklinik Frankfurt, Prof. Kaufmann/GBG Neu-Isenburg
Medikation	Anastrozol (n = 1920) vs. Placebo (n = 1944)
Zielkriterium	Inzidenz (Präkanzerosen und invasive Mammakarzinome)
Ergebnis	Risikoreduktion durch Anastrozol (HR 0,47 [95%-KI 0,32–0,68]; p < 0,0001)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

präventive Wirksamkeit des Aromatase-Inhibitors. 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).

Hohe präventive Wirksamkeit des Aromatase-Inhibitors Exemestan

Bisphosphonate und RANK-Lingand

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]). Außerdem hatten die Tumoren in der Bisphosphonat-Gruppe tendenziell ein prognostisch günstigeres Profil (eher Östrogenrezeptor-positiv und seltener schlecht differenziert).
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).
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.
Erste Studien zur Prävention untersuchen die Wirkung von Denosumab vor allem bei Mutationsträgerinnen.

Bisphosphonate senken das Rezidiv-, Metastasen- und Zweitkarzinomrisiko

Retinoide

Neben den Cyclooxygenase-, Lipoxygenase- und Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitoren sind die Retinoide (Retinamide und Retroretinoide) von besonderer Bedeutung. Das Retinamid Fenretinid zeigt im Tiermodell rezeptorabhängige und -unabhängige Wirkungen (Clifford et al. 1999) mit einem hohen therapeutischen Index bei Östrogenrezeptor-positiven und -negativen Mammakarzinomzellen (Lippman et al. 1998, Veronesi et al. 1999). In einer Phase-III-Studie bei 2972 Frauen mit Brustkrebs (FIGO I und II) zeigte die Therapie mit 200 mg/d über einen Zeitraum von 5 Jahren ausschließlich in der Subgruppenanalyse bei prämenopausalen Frauen eine Reduktion der ipsi- und kontralateralen Rezidive. Weitere Retinoide (z. B. Targretin, LGD 1069) wurden – allein oder in Kombination mit SERM – bezüglich einer präventiven Wirkung durch Beeinflussung der Signaltransduktion und Apoptoseinduktion geprüft (Bischoff et al. 1999, Gottardis et al. 1996).
Erste Phase-1-Studien weisen auf mögliche Effekte in der Prävention hin. Bis zur sicheren Anwendung werden weitere Studien in Phase 2 und 3 durchgeführt werden müssen (Muccio et al. 2017).

Sekundäre Prävention

Die Früherkennung, insbesondere durch Einsatz bildgebender Methoden (siehe auch Kapitel *Bildgebende und interventionelle Diagnostik*), kann auch als „sekundäre Prävention" bezeichnet werden. Die S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung sieht neben der jährlichen klinischen Brustuntersuchung die Brust-Selbstuntersuchung (BSU) sowie die Mammografie (ab dem 50. Lebensjahr) vor (Wöckel et al., 2018).
Tatsächlich ermöglicht die Früherkennung mittels Bildgebung eine Detektion in prognostisch günstigeren Stadien mit besseren und schonenderen Behandlungsmöglichkeiten, einer höheren Rate vollständiger Heilungen (Mortalitätsreduktion) und besserer Lebensqualität (siehe hierzu auch Kapitel *Bildgebende und interventionelle Diagnostik*).
Liquid Biopsy: Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Flüssigbiopsie ein erhebliches Versprechen für die Früherkennung von Krebs und die Diagnose bietet, und es werden umfangreiche Forschungsbemühungen unternommen, um die Herausforderungen zu bewältigen, damit das volle Potenzial ausgeschöpft werden kann (Thorat 2019).

Schlussbemerkungen

Eigenverantwortliches Handeln zur Mammakarzinom-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.

Tabelle 7 Zusammenfassung und Empfehlungen zur Mammakarzinom-Prävention.

Medikament/ Medikamentengruppe	**Stand der Empfehlung**
Aromatase-Inhibitoren	Nur unter Studienbedingungen; Anastrozol wird derzeit in Europa und Australien/Neuseeland bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko gegen Placebo geprüft
SERM	
Tamoxifen	In den USA zugelassen bei Risiko > 1,66 %; in Deutschland zur Prävention nur „off-label" Einsatz möglich
Raloxifen	Nur unter Studienbedingungen; wird derzeit gegen Tamoxifen geprüft (Ergebnisse aus den STAR-, MORE-, CORE-Studien vorliegend)
COX-2-Inhibitoren	Nur unter Studienbedingungen
Retinoide	Nicht empfohlen – nur unter Studienbedingungen; Targretin zeigt im Tiermodell einen präventiven Effekt (Gottardis et al. 1996)

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Medikamentöse 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 unter den Frauen, die für eine primäre Prävention mit Tamoxifen infrage kämen, nur 1–5 % diese tatsächlich durchführen würden (Smith et al. 2015).

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.

Sowohl die medikamentöse als auch die operative Prävention sollte nur unter der Federführung onkologisch versierter Ärzte durchgeführt werden.

Erklärung zu Interessenkonflikten

C. Wolf hat in den vergangenen drei Jahren Honorare oder Kostenerstattungen von Amgen, Novartis und Pfizer erhalten. N. Ditsch hat Honorare oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, MSD, Roche und Teva erhalten. I. Himsl, S. Maurer, B. Plattner und C. Zeder-Göß geben keine Interessenkonflikte an.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Merksätze

- Einige Faktoren, die das Brustkrebsrisiko erhöhen, wie Übergewicht, körperliche Inaktivität, hoher Alkoholkonsum, Diabetes oder Hormonersatztherapie, können durch Änderungen des Lebensstils günstig beeinflusst werden.
- Bei erhöhtem Risiko aufgrund nicht modifizierbarer Risikofaktoren, wie höheres Lebensalter, erbliche Brustkrebsformen, Kinderlosigkeit, frühe Menarche oder späte Menopause, kann nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eine medikamentöse (Tamoxifen, Raloxifen, Aromatase-Hemmer) oder chirurgische Primärprävention unter individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung in Betracht gezogen werden.
- Der Stellenwert weiterer medikamentöser Interventionen, z. B. von Vitamin D, Antidiabetika oder Retinoiden, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt.

© Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag | DOI 10.4486/317.02

Literatur

Asi N, Mohammed K, Haydour et al (2016) Progestrone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and metaanalysis. Syst Rev 5(1): 121

Atkinson C, Warren R, Bingham SA, Day NE (1999) Mammographic pattern as a predictive biomarker of breast cancer risk: effect of tamoxifen. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8: 863-866

Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL (2013) Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. Medicine (Baltimore) 92: 123-131

Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al; ATAC Trialists Group (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; Erratum in Lancet 360(9344): 1520

Beaber EF, Buist DS, Barlow WE et al (2014) Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. Cancer Res 74(15): 4078-4089

Beral V, Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 362(9382): 419-427

Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; Million Women Study Collaborators (2011) Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst 103(4): 296-305

Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R (1994) Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J Natl Cancer Inst 86: 1403-1408

Bevilacqua G, Silingardi V, Marchetti P; ApreS Group, Italy (2001) Exemestane for the prevention of breast cancer in post-menopausal unaffected carriers of BRACA1/2 mutations: Aromasin Prevention Study (ApreS). Breast Cancer Res Treat 69: 226, Abstract 139

Bickeböller H, Fischer C (2007) Einführung in die genetische Epidemiologie. Berlin–Heidelberg: Springer

Bischoff ED, Heyman RA, Lamph WW (1999) Tamoxifen resistance: the RXR-selective ligand LGD 1069 causes complete regression of tamoxifen resistant mammary carcinoma. Proc Am Assoc Cancer Res 40: 309 (Abstract)

Bober SL, Hoke LA, Duda RB et al (2004) Decision-making about tamoxifen in women at high risk for breast cancer: clinical and psychological factors. J Clin Oncol 22: 4951-4957

Brisson J, Brisson B, Coté G et al (2000) Tamoxifen and mammographic breast densities. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 9: 911-915

Brooks PJ, Zakhari S (2013) Moderate alcohol consumption and breast cancer in women: from epidemiology to mechanisms and interventions. Alcohol Clin Exp Res 37: 23-30

Busund M, Bugge NS, Braaten T et al (2018) Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. Int J Cancer 142(11): 2293-2302

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 348: 1625-1638

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

Chlebowski RT, Col N, Winer EP et al (2002) American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. J Clin Oncol 20: 3328-3343

Chlebowski RT, Blackburn GL, Elashoff RM et al (2006) Mature analysis from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary fat reduction and breast cancer outcome. Breast Cancer Res Treat 100(Suppl 1): Abstract 32

Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C et al (2008) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 100:1581-1591

Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA et al (2010) Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. J Clin Oncol 28: 3582-3590

Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Prentice R (2015) Breast cancer and menopausal hormone therapy by race/ethnicity and body mass index. J Natl Cancer Inst 108(2).

Chlebowski RT, Aragaki AK, Thomson CA et al (2016) Low-fat dietary pattern and breast cancer overall survival in the women's health initiative dietary modification randomized controlled trial. 39th San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio/TX, December 6-10, 2016: Publication S5-04

Chow CK, Venzon D, Jones EC et al (2000) Effect of tamoxifen on mammographic density. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 9: 917-921

Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD et al (2002) Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. Menopause 9: 110-116

Clifford JL, Menter DG, Wang M et al (1999) Retinoid receptor-dependent and -independent effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in F9 embryonal carcinoma cells. Cancer Res 59: 14-18

Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA (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

Cummings SR, McClung M, Reginster JY et al (2011) Arzoxifene for prevention of fractures and invasive breast cancer in postmenopausal women. J Bone Miner Res 26: 397-404

Cuzick J, Forbes JF, Sestak I et al; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators (2007) Long term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer – 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst 99: 272-282

Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S et al (2015) Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol 16: 67-75

Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al (2014) Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 383: 1041-1048