

# Krebsprophylaxe für Frauen

Brustkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterhalskrebs,  
Gebärmutterkrebs, Scheidenkrebs, Schamlippenkrebs  
und Genderaspekte



Personalisierte Krebsvorsorge und Früherkennung · Band 5  
*herausgegeben von Hermann Delbrück*

---

*Hermann Delbrück*

---

# Krebsprophylaxe für Frauen

Brustkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterhalskrebs,  
Gebärmutterkrebs, Scheidenkrebs, Schamlippenkrebs  
und Genderaspekte



PABST SCIENCE PUBLISHERS · Lengerich

*Prof. Dr. Hermann Delbrück*  
*H.Delbrueck@t-online.de*  
*www.krebs-rat-hilfe.de/uber-den-autor*

*Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Lektorat: Dirk Bittner

Titelbild: © *abbijith3747 - Fotolia.com*

© 2017 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich, Germany  
Formatierung: Armin Vahrenhorst

Druck: [www.booksfactory.de](http://www.booksfactory.de)

Print: ISBN 978-3-95853-258-8  
eBook: ISBN 978-3-95853-259-5 ([www.ciando.com](http://www.ciando.com))

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort zu „Personalisierte Krebsvorsorge und Früherkennung“ .....	7
Vorwort zum 5. Band „Krebsprophylaxe für Frauen“ .....	9
<b>I Prophylaxe für Krebserkrankungen bei Frauen .....</b>	<b>11</b>
Ia Risikoadaptierte Brustkrebsprävention. Was tun zur Vorbeugung und was zur Krebsfrüherkennung? .....	13
Ib Risikoadaptierte Eierstockkrebsprävention. Was tun zur Vorbeugung und was zur Krebsfrüherkennung? .....	166
Ic Risikoadaptierte Gebärmutterhalskrebsprävention. Was tun zur Vorbeugung und was zur Krebsfrüherkennung? .....	208
Id Risikoadaptierte Gebärmutterkrebsprävention. Was tun zur Vorbeugung und was zur Krebsfrüherkennung? .....	240
Ie Risikoadaptierte Scheidenkrebsprävention. Was tun zur Vorbeugung und was zur Krebsfrüherkennung? .....	257
If Risikoadaptierte Schamlippenkrebsprävention. Was tun zur Vorbeugung und was zur Krebsfrüherkennung? .....	261
<b>II Genderaspekte .....</b>	<b>269</b>
IIa Allgemeines .....	269
IIb Genderaspekte bei einzelnen Krebserkrankungen .....	274
Lungenkrebs .....	274
Darmkrebs .....	277
Leberkrebs .....	278
Bauchspeicheldrüsenkrebs .....	279
Speiseröhrenkrebs .....	280
Magenkrebs .....	280

Gallenblasenkrebs.....	280
Brustkrebs .....	280
Nierenkrebs .....	281
Blasenkrebs .....	281
Schilddrüsenkrebs .....	282
Tumoren der Mundhöhle .....	282
Literatur .....	282

# Vorwort zu „Personalisierte Krebsvorsorge und Früherkennung“

Ein weit verbreiteter Irrtum ist die Annahme, Krebs sei ein unvermeidbares Schicksal. Richtig ist, dass jeder Mensch ein persönliches Erkrankungsrisiko trägt, das er bis zu einem gewissen Grad selbst beeinflussen kann. Dies trifft auch auf die gynäkologischen Krebserkrankungen zu, die man zwar nicht völlig verhindern, aber doch durch sein Verhalten deutlich reduzieren kann.

Anliegen dieses Buches ist es, auf die verschiedenen Erkrankungsfahren hinzuweisen, da je nach individuellem Risiko unterschiedliche Präventionsmaßnahmen („maßgeschneiderte Vorbeugung“) notwendig sind. Es richtet sich an vermeintlich Gesunde und deren Angehörige, die sich über ihr Erkrankungsrisiko und Möglichkeiten einer Vorbeugung informieren wollen. Ziel ist es, zu einer eigenen Kalkulation anzuregen, damit die Entscheidung zu Vorbeugung und Vorsorge-Früherkennung autonom getroffen werden kann.

Oft werden in den Medien Krebs verhütende Maßnahmen empfohlen, deren Wirksamkeit man durchaus kontrovers beurteilen kann. Einige sind sinnvoll, andere nutzlos, manche sogar gefährlich. Einige werden von den Krankenkassen bezahlt, für andere muss man selbst aufkommen. Sie alle werden hier erwähnt und kommentiert. Gerade medizinischen Laien fällt es häufig schwer, sinnvolle von zweifelhaften und vorwiegend kommerziell bestimmten Angeboten zu unterscheiden. Dieses Buch soll helfen, die Wertigkeit und Notwendigkeit von so genannten Individuellen Gesundheitsleistungen (IGel) richtig einzuschätzen. Es soll eine Entscheidungshilfe sein, ob, und wenn ja, welche vorbeugenden Maßnahmen angebracht sind. Untersuchungen zur Früherkennung, mit dem Ziel einer Heilung versprechenden Therapie, standen bislang im Zentrum der Vorsorge. Dass seit Einführung der gesetzlichen Krebsvorsorge die

**Ein weit verbreiteter Irrtum ist die Annahme, Krebs sei ein unvermeidbares Schicksal**

Sterblichkeit wegen Gebärmutterhalskrebs und Brustkrebs abgenommen hat, spricht für die Richtigkeit des Konzepts. Dennoch gibt es ernst zu nehmende Argumente von Skeptikern, die die Wertigkeit der derzeitigen „Krebsvorsorge“ in Frage stellen und Maßnahmen zur Vermeidung für wichtiger erachten. Argumente Für und Wider beide Präventionsstrategien werden eingehend behandelt. Sie sollen anregen, sich eine eigene Meinung zu bilden.

Die derzeitigen Untersuchungsmöglichkeiten zur Abklärung bei Krebsverdacht werden erwähnt und kommentiert. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, sind heute überholt. Manche Aktionen sind nicht nur überflüssig, sondern auch irreführend und riskant. Das Buch soll auch vor sinnlosen Untersuchungen bewahren.

Die Beschäftigung mit dem individuellen Risiko und der Vorbeugung dient der eigenen Gesundheitskompetenz. Mit diesem Buch sollen aber auch Menschen aus Bereichen des Gesundheitswesens, der Sozialversicherungen, einschließlich Ärzte angesprochen werden, die ebenso wie der Autor der Ansicht sind, dass zur Betreuung auch die Aufklärung und Verhütung von Krankheiten gehören. Nicht zuletzt soll das Buch auch eine Aufforderung an die Kosten- und Leistungsträger der Gesundheit sein, über Prioritäten bei der Krebsvorsorge nachzudenken. Das Buch sieht die Chancen primär in der Krebsvorbeugung und einer risikoadaptierten Krebsfrüherkennung.



# Vorwort zum 5. Band „Krebsprophylaxe für Frauen“

Der 5. Band in der Reihe „Personalisierte Krebsvorsorge und Früherkennung“ ist der Vermeidung gynäkologischer Krebserkrankungen gewidmet. Erwähnt werden im Kapitel I die Erkrankungsrisiken und deren Verhinderung beim Brustkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Gebärmutter(körper)krebs, Schamlippenkrebs und Scheidenkrebs. Im Kapitel II (Genderaspekte) wird auf die Besonderheiten bei geschlechtsunabhängigen Krebskrankheiten eingegangen, die in der Prävention und Therapie bei Frauen zu beachten sind, denn sie unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von denen bei Männern.

Bei den gynäkologischen Krebserkrankungen werden im ersten Abschnitt „Ursachen und Risiken“ genannt: Warum erkrankt die eine, warum verläuft bei ihr die Erkrankung bösartig, ja führt möglicherweise zum Tode, während die andere verschont bleibt? Risiken zu erkennen und sich entsprechend weitblickend und vorsorglich zu verhalten, ist das Hauptanliegen der Prävention. Wer sein eigenes Risiko kennt, kann gezielt etwas tun. Viele überschätzen ihr Risiko, andere unterschätzen es. Sind die Risiken hoch, müssen Präventionsmaßnahmen besonders ernst genommen werden. Wer aber kein Risiko hat, dem nutzen strenge Vorsorge- und Vorbeugungsmaßnahmen wenig; ja, sie schränken seine Lebensqualität ein.

In dem nachfolgenden Abschnitt wird auf die Präventionsmöglichkeiten eingegangen. Hierzu gibt es zwei Hauptstrategien: die der Krebsfrüherkennung (Krebsvorsorge-Untersuchungen) und jene der Verhütung von Erkrankungsrisiken (Krebsvorbeugung). Beide sind erfolgreich. Dass es aktive Vorsichtsmaßnahmen gibt und diese das Erkrankungsrisiko signifikant reduzieren, wurde bislang weitgehend ignoriert. Der Schwerpunkt bei der Prävention lag fälschlicherweise so gut wie ausschließlich auf der Vorsorge-Früherkennung. Es werden Erkenntnisse aus zahlreichen Studien kommentiert, die sich mit Vorsichtsmaßnahmen zur Krebsverhütung befasst

Risiken zu erkennen und sich entsprechend weitblickend und vorsorglich zu verhalten, ist das Hauptanliegen der Prävention. Wer sein eigenes Risiko kennt, kann gezielt etwas tun. Viele überschätzen ihr Risiko, andere unterschätzen es

haben. Sie zeigen eindeutig, dass das Erkrankungsrisiko reduziert werden kann.

Im dritten Abschnitt geht es um die Krebsfrüherkennung. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, gelten heute als überholt und sind durch empfindlichere und aussagekräftigere Untersuchungen abgelöst worden. Nicht alle haben jedoch einen Nutzen, aber alle haben auch Nachteile.

Im vierten Abschnitt geht es um die Argumente für die gesetzliche Krebsvorsorge beim Krebs des Muttermunds und der Brust. Hier kann man zu Recht viel kritisieren, aber insgesamt müssen selbst Kritiker anmerken, dass sich seit Einführung der gesetzlichen Krebsvorsorge die Krebssterblichkeit wesentlich reduziert hat.

# Prophylaxe für Krebskrankheiten bei Frauen

Kapitel I



## Ia Risikoadaptierte Brustkrebsprävention. Was tun zur Vorbeugung und was zur Krebsfrüherkennung?

Allgemeines zum Brustkrebs .....	15
<b>Ia.I Risiken und Einflüsse .....</b>	<b>17</b>
Allgemeines.....	17
Statistische Erkrankungsrisiken .....	21
Genetische (angeborene) Einflüsse als Risiko .....	24
Ernährung als Risiko? .....	28
Immunologische Einflüsse und Infektionen als Risiko? .....	39
Hormonelle Einflüsse als Risiko? .....	39
Geographische Einflüsse? .....	42
Therapie als Risiko? .....	43
Vor- und Begleiterkrankungen als Risiko? .....	48
Lebensstil und Lebensgewohnheiten als Risiko? .....	50
Umwelt und Arbeitsplatz als Risiko? .....	54
Psychische und seelische Einflüsse als Risiko?.....	58
<b>Ia.II Vorbeugemaßnahmen.....</b>	<b>59</b>
Allgemeines zur Krebsvorbeugung.....	59
Empfehlungen bei erblich (familiär) bedingtem Brustkrebsrisiko.....	62
Empfehlungen zur Ernährung.....	65
Nebenwirkungen von Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln .....	76
Empfehlungen zur Stärkung der Immunabwehr und Impfungen .....	79
Empfehlungen zu Hormontherapien.....	81
Empfehlungen für den Lebensstil.....	83
Körperliche Aktivität und Sport .....	83
Empfehlungen zum Alkoholkonsum .....	92
Empfehlungen zur Tabakentwöhnung.....	94
Empfehlungen zu Schutzmaßnahmen in der Umwelt und am Arbeitsplatz .....	104
Empfehlungen zur Vorbeugung mit Medikamenten (Chemoprävention) .....	108

Empfehlungen zur Vorbeugung mit chirurgischen Maßnahmen .....	112
Empfehlungen zur Vorbeugung mit Naturheilmitteln.....	113
Empfehlungen zur Vorbeugung mit alternativen Heilmethoden und Diäten .....	117
Empfehlungen zur Behandlung von Begleiterkrankungen...	121
Empfehlungen zur Vorbeugung durch psychotherapeutisch-seelische Maßnahmen .....	122
<b>Ia.III Maßnahmen zur Früherkennung .....</b>	<b>123</b>
<b>Ia.IV Argumente „für und wider“ die „gesetzliche Brustkrebsvorsorge“ .....</b>	<b>131</b>
Die gesetzliche Brustkrebsvorsorge-Früherkennung- Untersuchungen (Mammographie-Screening) .....	131
<b>Ia.V Zum Problem „falsch negativer“ und „falsch positiver“ Befunde .....</b>	<b>138</b>
Zum Problem der „Überdiagnostik“ und „Überbehandlung“ .....	139
Zum Konzept der aktiven Überwachung (active surveillance).....	141
<b>Ia.VI Anhang .....</b>	<b>141</b>
Glossar.....	141
Weiterführende Adressen .....	151
Literatur.....	155

## Allgemeines zum Brustkrebs

„Brustkrebs“ ist ein weitläufiger Begriff, unter dem verschiedene Krebserkrankungen in der Brust unterschiedlicher Bösartigkeit, Herkunft, Ausbreitung und Verhaltensweisen zusammengefasst sind. Einige Karzinome neigen kaum zu Wachstum und Ausbreitung, andere sind sehr aggressiv und bilden frühzeitig Metastasen in Knochen und anderen Organen. Je nach Gewebeform und Aggressivität bedürfen sie verschiedener Therapien und wahrscheinlich auch anderer Präventionsmaßnahmen, zumindest einer unterschiedlichen Gewichtung. Ebenso wenig, wie es keine gegen alle Karzinome pauschal wirksame Therapie gibt, existiert auch keine allumfassend wirksame Krebsprävention. Die Differenzierung, die in der Therapie inzwischen selbstverständlich geworden ist, gilt auch für die Prävention. Viele Missverständnisse erklären sich mit der Pauschalisierung des Begriffs „Brustkrebs“. Dennoch, es gibt einige Risiken und Vorsorgemaßnahmen, die allen Tumorformen zu Eigen sind (Carey 2010).

### *Krebsvorstufen und Frühkarzinome?*

Mit den heutigen, immer empfindlicheren Untersuchungsverfahren gelingt es, Brustkrebs schon in einem sehr frühen Stadium zu entdecken, wobei die Übergänge von Krebsvorstufen zu Früh- und latenten Karzinomen bzw. Mikrokarzinomen fließend sind. Pathologen setzen atypische Zellansammlungen in den Milchgängen mit Krebsvorstufen gleich, viele Kliniker behandeln sie hingegen schon wie Karzinome. Allen Krebsvorstufen und Frühkarzinomen gemeinsam ist, dass sie keinerlei Beschwerden bereiten, sich aber zu aggressiven Tumoren entwickeln können, weshalb man sie auch schlafende Karzinome nennt.

- Mikrokarzinome
- latente Karzinome
- schlafende Karzinome
- okkulte Karzinome
- stumme Karzinome
- in situ Karzinome
- CLIS Karzinome
- mikrofokale Brustkarzinome
- DCIS Karzinome
- Paget Karzinome
- Oberflächenkarzinome

Allen Krebsvorstufen und Frühkarzinomen gemeinsam ist, dass sie keinerlei Beschwerden bereiten, sich aber zu aggressiven Tumoren entwickeln können

*Synonyma für die bei Vorsorge-Früherkennungs-Untersuchungen entdeckten „Frühkarzinome“ in der Brust*

### *DCIS- und CLIS Karzinome*

Duktale Karzinome (englisch „Ductal Carcinoma in situ“ DCIS-Karzinome) sind krankhafte Wucherungen in den Milchgängen. Sie haben die Grenze des Milchgangs noch nicht durchbrochen, also noch das Gewebe infiltriert. Sie sind damit Krebsvorstufen, werden statistisch und auch klinisch häufig jedoch irrtümlich zu den Karzinomen gezählt. Sehr viel seltener (< 5 %) befinden sich die Gewebewucherungen in den Drüsenläppchen; man nennt sie dann Carcinoma lobulare in situ = CLIS Karzinom. DCIS- und CLIS-Karzinome machen die Mehrzahl der beim Brustkrebscreening entdeckten „Karzinome“ aus (Jørgensen et al 2009).

Die meisten DCIS-Karzinome wachsen langsam, ja stellen möglicherweise sogar das Wachstum ein, andere sind hingegen sehr aggressiv und infiltrieren ins umliegende Brustgewebe. Die Wahrscheinlichkeit hierfür lässt sich teilweise durch feingewebliche Untersuchungen, durch die Bestimmung von Aufnahmeverrichtungen (Rezeptoren) an der Oberfläche der Tumorzellen für Geschlechtshormone (ER und PR) und/oder Herceptin (HER2-Antigen), durch Marker wie Cytokeratin (CK5/6, (EGFR), immunologische Bestimmungen und molekulargenetische Besonderheiten vorhersagen. Hierbei handelt es sich allerdings nur um Aussagen zur Wahrscheinlichkeit.

### *Invasive Karzinome?*

Allen Krebsvorstufen und Frühkarzinomen gemeinsam ist, dass sie keinerlei Beschwerden bereiten, sich aber zu aggressiven Tumoren entwickeln können

Man spricht von einem invasiven Brustkrebs, wenn die Krebszellen die Barriere der Milchgänge durchbrochen haben. In einem solchen Fall steigt die Gefahr einer weiteren Ausbreitung. Durch Präventionsmaßnahmen kann die Aggressivität und weitere Entwicklung eines invasiven Karzinoms zwar gehemmt, aber nicht mehr – wie bei CIS-Karzinomen - rückgängig gemacht werden. Es bedarf eingreifender Therapien wie z. B. einer chirurgischen Entfernung, einer Chemo- Hormon- und/oder Strahlentherapie.

### *Rezeptoren*

Unter Rezeptoren versteht man Vorrichtungen an der Zellmembran, die z. B. Hormone an Gewebszellen binden und so deren Botschaft an die Zelle weitergeben. Neben Rezeptoren für die Geschlechtshormone Östrogen und Gestagen gibt es auch Rezeptoren für Herceptin. Ihre Bestimmung gibt wichtige Hinweise für die einzuschlagende Therapie. Bei Frauen nach den Wechseljahren



überwiegen Hormonrezeptor positive Tumore; bei jungen Frauen hingegen Rezeptor negative Tumore.

Einige Tumore haben weder Rezeptoren für Hormone noch für Herceptin. Man nennt diese Tumore Triple-negative Brustkrebstumore (TNBC). Etwa 10 bis 15 Prozent aller Brustkrebspatientinnen – vor allem Frauen < 40 Jahre – haben solche Triple-negative Tumore. Diese Tumore sind äußerst aggressiv und bedürfen spezieller Therapien.

- Hormonrezeptor-positive Tumore, Östrogen- (ER) positive Tumore, Progesteron- (PR) positive Tumore, Hormonrezeptor-negative Tumore
- Herceptinrezeptor-positive Tumore. Herceptinrezeptor-negative Tumore
- gleichzeitig Hormonrezeptor-positive und Herceptinrezeptor-negative Tumore
- Triple-negative Tumore (die Krebszellen haben weder Östrogen- (ER-), noch Progesteron- (PR-), noch Herceptin- (HER2-) Rezeptoren)

*Unterschiedliche Brustkrebstypen je nach Empfängervorrichtungen an der Zellmembran*

## Ia.I Risiken und Einflüsse

### Allgemeines

Brustkrebs ist ein Paradebeispiel für eine multikausale Erkrankung, bei der zahlreiche Risiken und Einflüsse zusammentreffen müssen, damit es zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Meist handelt es sich um einen Mix angeborener und später erworbener Krebsgene, einer bestimmten Lebensweise und/oder Umwelteinflüsse.

Im Laufe des Lebens kommt es bei sehr vielen Frauen zu Genmutationen und zur Bildung von bösartigen Zellen in der Brust. Nur wenige Krebsgene, -zellen und -vorstufen und Mikrokarzinome werden allerdings klinisch relevant. Erst dann, wenn Tumorpromotoren hinzukommen, die die Mikroumgebung zugunsten des Zellwachstums beeinflussen und/ oder die Aggressivität des Tumors erhöhen, werden sie gefährlich.

Zu den Tumorpromotoren zählen ungünstige Umwelt-, Ernährungs- und Lifestyle-Faktoren wie Bewegungsarmut, einige Hormone und Medikamente, psycho-soziale Einflüsse. Auch eine ineffektive Immunabwehr oder ein geschädigtes Brustgewebe (Tumorstroma) können die Krebsinvasion begünstigen.

*Gesicherte, wahrscheinliche  
und vermutete Risiken für  
eine Brustkrebserkrankung*

- fortgeschrittenes Alter (gesichert)
- familiäre und erbliche Belastung (bei Krebs vor den Wechseljahren gesichert)
- Eierstockkrebs (gesichert)
- Lynch Syndrom (gesichert)
- hohe Gewebedichte der Brust (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert)
- bereits vorhergehende Krebserkrankung an der anderen Brust oder an den Eierstöcken oder an der Gebärmutter oder dem Darm (gesichert)
- Diabetes Typ II (gesichert)
- Ausgeprägte Mastopathie, Grad III (gesichert)
- frühe erste Regelblutung (< 11 Jahre) (wahrscheinlich bei Krebs nach den Wechseljahren)
- spätes Einsetzen der Wechseljahre (> 54 Jahre) (vermutet bei Krebs nach den Wechseljahren)
- Spätgebärend (erstes Kind > 30 Jahre) (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert)
- Kinderlosigkeit (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert)
- Frühes Abstillen, kurze Stilldauer (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert)
- längerfristige Hormonersatztherapie (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert).
- Verhütung mit der Pille (bei Krebs vor den Wechseljahren vermutet)
- starkes Übergewicht (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert)
- Bewegungsmangel (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert)
- Ernährung, die reich an tierischen Fetten ist (bei Krebs nach den Wechseljahren vermutet)
- Hoher Alkoholkonsum (bei Krebs nach den Wechseljahren gesichert)
- Tabakkonsum (bei Krebs vor den Wechseljahren wahrscheinlich)
- Strahleneinwirkung in der Jugend (z. B. Mammographien, häufigeren Röntgen-Lungenaufnahmen oder Bestrahlung der Brustregion oder (gesichert)

Wirkt ein Tumorpromotor ohne vorherige Mutationen (Tumorinitiation) ein, so kommt es nicht zu einer Karzinomerkrankung. Wurden jedoch vorher durch ein Karzinogen Mutationen ausgelöst, vervielfachen sich bei einer Einwirkung der Tumorpromotoren die betroffenen Zellen mitsamt ihren genetischen Defekten und breiten sich im Gewebe aus. Die Wahrscheinlichkeit steigt, dass weitere Mutationen auf Zellen treffen, die bereits mit Defekten belastet sind. Einzelne Krebszellen, aber auch latente oder schlafend genannte Tumore (Low grade in situ Karzinome bzw. duktales Carcinoma in

situ (DCIS) und Carcinoma lobulare in situ (CLIS) gibt es bei „Gesunden“ viel häufiger als früher angenommen. Die meisten verhalten sich ruhig und sind harmlos, ja bilden sich möglicherweise sogar zurück. Nur einige wenige von ihnen werden unter dem Einfluss von Tumorpromotoren gefährlich und aggressiv.

Ob und wann ein Tumor bedrohlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen und zu einem klinisch gefährlichen Krebs entwickeln, entscheidet sich also nicht allein in der Phase der Krebsentstehung (Tumorinitiation), sondern auch in den nachfolgenden Phasen der Tumorentwicklung (Tumorpromotion).

**Ob und wann ein Tumor bedrohlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen und zu einem klinisch gefährlichen Krebs entwickeln, entscheidet sich nicht allein in der Phase der Krebsentstehung (Tumorinitiation), sondern auch in den nachfolgenden Phasen der Tumorentwicklung (Tumorpromotion)**

### *Krebsentstehung (Tumorinitiation) und Krebsentwicklung (Tumorpromotion)?*

Einzelne Genmutationen bzw. „Krebsgene“ mit fehlregulierten Krebszellen führen nicht zwangsläufig zu einer Krebskrankheit. Man schätzt, dass die meisten Genschäden dank Reparaturgenen repariert oder gar eliminiert werden. Das Gen p53 ist z. B. ein solches Reparaturgen („Tumorsuppressor-Gen“). Ist es geschädigt (mutiert), so erhöht sich das Krebsrisiko. Gleiches gilt für die mutierten BRCA-Gene, die ebenfalls in die Reparatur eingreifen. Frauen mit mutierten BRCA-Genen sind daher besonders krebgefährdet. Somit sind drei Faktoren Voraussetzung zur Entwicklung einer Krebskrankheit: Zum einen Faktoren, die zu Genmutationen und fehlregulierten Zellen führen, zum zweiten epigenetische Einflüsse, die die Aktivität der mutierten Gene beeinflussen, zum dritten Tumorpromotoren als Wegbereiter für eine Invasion der Krebszellen in dem Brustgewebe.

### *Zur Bedeutung des relativen Risikos für Brustkrebs*

Unter „Relativem Risiko“ (RR) versteht man den Risikounterschied zwischen Personen, die einem bestimmten Einfluss (etwa einer Hormonersatztherapie) ausgesetzt oder nicht ausgesetzt sind. Wenn das RR größer als 1 ist, geht man davon aus, dass der betrachtete Faktor das Krebsrisiko erhöht. Ist er kleiner, reduziert sich die Gefahr; er ist also ein Schutzfaktor.

*Beispiel:* ein RR von 1,8 bei einem Diabetes-Typ-2 bedeutet, dass das Brustkrebsrisiko, also die „globale“ Wahrscheinlichkeit, irgendwann an Brustkrebs zu erkranken, fast doppelt so hoch ist wie bei Frauen ohne Diabetes.

Ein RR von 0,49 würde bedeuten, dass das Brustkrebsrisiko um etwa die Hälfte verringert ist (im Vergleich zur Normalbevölke-

*Relative Risikoerhöhung für  
Brustkrebs (im Vergleich zur  
Normalbevölkerung)*

Krebserkrankung der anderen Brust	> 4
Eierstockkrebs	> 10
wenn eine an Brustkrebs oder Eierstockkrebs erkrankte Angehörige ersten Grades im Alter < 50 Jahre	> 3
wenn eine Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs	> 2,0
wenn zwei Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs	> 4
wenn drei oder mehr Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs	> 12
wenn zwei oder mehr Angehörige zweiten Grades mit Brustkrebs	1,5 - 1,7
wenn häufigere Prostatakrebskrankungen bei Angehörigen	> 2
bei angeborenen Hochrisikogenen wie z. B. BRCA1/BRCA2-Genmutation	> 5
bei angeborenen moderaten Keimbahnmutationen z. B. in den ATM-, CHEK2-, PALB2-Genen (<5)	1,5 - 5,0
bei angeborene Niedrigrisikovarianten wie z. B. FGFR2, TOX3	< 1,5
bei Lynch Syndrom, Cowden Syndrom, Peutz-Jeghers Syndrom, familiäres diffuses Magenkarzinom	> 4
wenn frühere Brustkrebskrankung	3 - 4
bei DCIS Krebsvorstufe	> 8
bei Zustand nach Entfernung einer DCIS oder CLIS	> 4
wenn frühere Brustbiopsie mit atypischer Hyperplasie	4 - 5
wenn frühere Brustbiopsie mit LCIS oder DCIS	8 - 10
bei Brustimplantat	1,25
wenn erste Regelblutung < 12 Jahre	2
wenn späte Regelblutungen	1,5 - 2
wenn keine Geburten/Nullipara	1,4
wenn hormonelle Antikonzeption, "die Pille"	ca. 1.2
bei Spätgebärender (> 30 Jahre)	1,5 - 2
wenn mehr als 5 Jahre kombinierte Östrogen/Gestagentherapie kurz nach Beginn der Wechseljahre	1,5 - 2,0
wenn häufige Lungenaufnahmen und Durchleuchtungen in der Jugend	> 1
wenn Bestrahlung der Lunge/Brustregion in der Jugend	> 3
wenn Typ-2-Diabetes	1.3 - 1.8
wenn starkes Übergewicht/BMI > 30 nach den Wechseljahren	1.4
wenn hohes Geburtsgewicht	1,3
wenn hohe Körpergröße	1,3
wenn geringfügiger Alkoholkonsum < 12 g. täglich nach den Wechseljahren	1,05
wenn regelmäßiger Alkoholkonsum > 20 g. täglich nach den Wechseljahren	1,2
wenn regelmäßiger Alkoholkonsum > 30 g. täglich nach den Wechseljahren	1,5
bei körperlicher Inaktivität nach Wechseljahren bei Normalgewicht	1.4
bei körperlicher Inaktivität nach Wechseljahren bei Übergewicht	< 1
wenn Nacht Schichtarbeit	?
wenn Zigarettenrauchen bis zur ersten ausgetragenen Schwangerschaft	1.75
wenn extreme mammographische Dichte des Brustgewebes im Alter 40 - 49 Jahre	2
wenn extreme mammographische Dichte des Brustgewebes nach den Wechseljahren	> 3
wenn unterschiedlich mammographisch dichtes Brustgewebe	1,5 - 2

rung). Der betrachtete Faktor schützt also in diesem Falle. Wenn RR gleich 1 wäre, würde die Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht beeinflusst, d. h. der betrachtete Faktor kann mit Brustkrebs nicht in Verbindung gebracht werden.

Man geht zunehmend davon aus, dass die Vorlaufzeit lange währt und mehrere Einflüsse zusammentreffen müssen, damit ein Karzinom entsteht. Insofern ist es schwierig, den einzelnen Risikofaktoren ein zahlenmäßiges Grading, ihrer Bedeutung entsprechend, zuzuordnen. Die im Folgenden angegebenen Abstufungen (Gradings) sind daher hypothetisch.

## Statistische Erkrankungsrisiken

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 65 - 70.000 Frauen an Brustkrebs. Pro Jahr sterben etwa 17.500 Frauen an der Erkrankung. Brustkrebs war bis vor kurzem die häufigste Krebstodesursache bei Frauen, wurde aber vor wenigen Jahren vom Lungenkrebs auf die zweite Stelle der Todesursachen verwiesen.

Die Frage nach der Höhe der Brustkrebsgefahr lässt sich schwer beantworten, da einige Experten Mikrokarzinome (Cis Karzinome) zu den Krebserkrankungen, andere hingegen zu den Krebsvorstufen zählen und nicht zwischen duktalem und invasivem Karzinom unterscheiden. Jede vierte bis fünfte beim Brustkrebs-Screening gefundene „krankhafte“ Veränderung ist ein CIS-Karzinom (Narod et al 2015). Das theoretische Erkrankungsrisiko, dass bei einem neugeborenen Mädchen irgendwann im Laufe ihres Lebens ein Brustkrebs diagnostiziert wird, ist sehr hoch. Es beträgt in Deutschland 13 % bis 14 % (also bei jedem 7. Mädchen) (Robert Koch Institut 2010). Diese Häufigkeitsangabe schließt CIS Karzinome (in situ Karzinome) ein.

Jede vierte bis fünfte beim Brustkrebs-Screening gefundene „krankhafte“ Veränderung ist ein CIS-Karzinom

Anzahl der jährlichen gynäkologischen Krebsneuerkrankungen (Inzidenz) und Sterbefälle (Mortalität) in Deutschland (2015)

	Inzidenz absolut	Inzidenz pro 100.000	Gesamt-mortalität absolut	Gesamt-mortalität pro 100.000
Brustkrebs	70.340	119,6	17.466	37,8
Gebärmutterkrebs	11.550	17,7	2.432	3,0
Eierstockkrebs	7.790	12,1	5.599	7,5
Gebärmutterhalskrebs	4.660	9,3	1.524	2,5
Schamlippen und Scheidenkrebs	3.190	4,6	749	0,8

*Allgemeines Risiko eines neugeborenen Mädchens im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken*

- Darmkrebs: jedes 17. neugeborene Mädchen (6 %)
- Magenkrebs: jedes 43. neugeborene Mädchen (2,3 %)
- Brustkrebs: jedes 7. neugeborene Mädchen (13 - 14 %)
- Lungenkrebs: jedes 36. neugeborene Mädchen (2,8 %)
- Bauchspeicheldrüsenkrebs: jedes 73. neugeborene Mädchen (1,4 %)
- Eierstockkrebs: jedes 72. neugeborene Mädchen (1,4 %)
- Gebärmutterhalskrebs: jedes 120. neugeborene Mädchen (0,8 %)
- Gebärmutterkrebs: jedes 49. neugeborene Mädchen (2,1%)

Zwei Drittel der Brustkrebspatientinnen sind älter als 55 Jahre. Lediglich eine von acht Betroffenen ist jünger als 45 Jahre. Unterhalb von 40 Jahren ist die Erkrankungsrate so niedrig, dass Risiko- bzw. Wahrscheinlichkeitsberechnungen kaum möglich sind. Weniger als 0,1 % der Frauen in dieser Altersstufe erkranken. Oberhalb von 40 Jahren steigt das Erkrankungsrisiko kontinuierlich an.

*Die Wahrscheinlichkeit (%), in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs zu erkranken, in Abhängigkeit vom Alter (Robert-Koch-Institut 2010)*

Lebensalter	40 Jahre	50 Jahre	60 Jahre	70 Jahre
Erkrankungsrisiko	1,3 %	2,3 %	3,0 %	>3 %?

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach der Brustkrebsdiagnose noch zu leben, beträgt (unter Berücksichtigung aller Ausbreitungsstadien) mehr als 85%. In der Altersgruppe > 70 Jahre sind keine gesetzlichen Krebsvorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung vorgesehen, so dass viele Brustkrebserkrankungen unerkannt bleiben. Deswegen, und weil in dem Alter Karzinome meist nur sehr langsam wachsen und häufig andere schwere Erkrankungen vorliegen, sind Zahlenangaben in dieser Altersstufe sehr schwer zu ermitteln. Die Anzahl der in den Krebsregistern dokumentierten Brustkrebserkrankungen ist seit 1980 kontinuierlich gestiegen; sie stieg nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung, sprunghaft an. Die gestiegene Lebenserwartung, die verfeinerte Diagnostik und die Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen sind die Hauptgründe. Latente Karzinome, die man früher niemals entdeckt hätte, werden heute häufiger diagnostiziert.

Allein von 1986 bis 2016 erhöhte sich in Deutschland die Lebenserwartung eines neugeborenen Mädchens von 78,7 Jahre auf 83,1 Jahre (Statistisches Bundesamt 2014), ein weiterer Grund für das heute höhere Lebenszeitrisiko für Brustkrebs.

Der Häufigkeitszunahme entdeckter Tumore steht eine geringere Sterblichkeit gegenüber. Sie verringerte sich jährlich in den indus-

trialisierten Ländern in den letzten Jahren zwischen ein und zwei Prozent. Befürworter der Krebsvorsorge-Früherkennungs-Untersuchungen halten die geringere Sterblichkeit für eine Folge der intensivierten Krebsvorsorge-Untersuchungen. Andere sind skeptisch und verweisen auf die heute effektiveren Therapien und/oder die geringere Verschreibung von Hormonen.

Tatsächlich begann die Abnahme der Brustkrebssterblichkeit etwa zeitgleich mit der Publikation einer großen Therapiestudie (Womens Health Initiative 2002), in der vor den krebsfördernden Auswirkungen einer Hormonersatztherapie gewarnt wurde. Diese Studie führte zu einer geringeren Verschreibung von Hormonersatztherapien und einer etwa 20 % geringeren Sterblichkeit bei gleichbleibender Häufigkeit von „latenten Karzinomen“ (Marshall, S et al. 2010).

Gegen die Vorstellung, dass die Abnahme der Sterblichkeit mit der Abnahme von Hormonersatztherapien, spricht allerdings die Beobachtung, dass die geringere Sterblichkeit vorwiegend die jungen Brustkrebserkrankten betrifft, bei denen weder Mammographie-Früherkennungs-Untersuchungen noch Hormonersatztherapien durchgeführt werden.

- bessere Diagnostik? (Dank besserer Untersuchungsverfahren werden schon winzige Tumornester entdeckt).
- häufigere Diagnosen? (Dank der kostenlosen gesetzlichen Krebsvorsorge-Untersuchungen werden mehr Karzinome entdeckt).
- bessere statistische Erfassung? (Krebserkrankungen werden häufiger den Krebsregistern gemeldet).
- Begriffsbestimmung? (Früher zählte man Cis Karzinome nicht zu den Brustkrebserkrankungen, sondern zu den Krebsvorstufen).
- therapeutischer Fortschritt? (Mehr krebserkrankte Frauen überleben, weswegen die globale Anzahl aller statistisch erfassten Brustkrebspatienten zugenommen hat).
- höhere Lebenserwartung? (Wesentlich mehr Frauen erreichen ein Alter, in dem es zum Ausbruch einer Brustkrebserkrankung kommt).
- Zunahme von Lifestyle-Risiken? (Übergewicht, ungesunde Ernährung, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum)

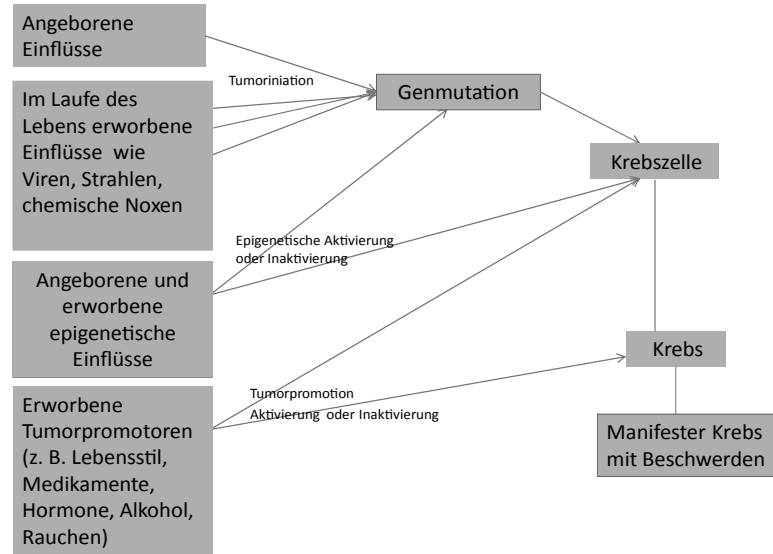
*Mögliche Ursachen für die die Häufigkeitszunahme von Brustkrebserkrankungen*

- vorverlegte Krebserkennung und daher erfolgreichere Behandlung?
- bessere und nebenwirkungsärmere Therapien?
- bessere Beherrschung von lebensbedrohlichen Komplikationen?
- bessere Nachbetreuung und vorzeitigere Entdeckung einer Wiedererkrankung?
- geringeres Wiedererkrankungsrisiko? (Erkrankungsrisiken haben abgenommen)?
- Zunahme anderer (nicht krebsbedingter) Sterbeursachen?

*Mögliche Ursachen für die Abnahme der Brustkrebssterblichkeit in Deutschland*

## Genetische (angeborene) Einflüsse als Risiko

*Tumorinitiation und Tumorpromotion*



Krebsgene können schon bei der Geburt vorhanden sein oder im späteren Leben durch karzinogen wirkende Schadstoffe entstehen

In der **ersten Phase** der Krebsentstehung kommt es zu Genmutationen (Krebsgene), die je nach Genstärke und zusätzlichen epigenetischen Einflüssen zu einer bösartigen Entartung von Zellen im Brustgewebe führen (Tumorinitiation). Die Krebsgene können schon bei der Geburt vorhanden sein oder im späteren Leben durch karzinogen wirkende Schadstoffe entstehen.

In der **zweiten Phase** kommt es zu einer Vermehrung der Krebszellen, die in das Gewebe infiltrieren. Epigenetische Faktoren, Umwelteinflüsse und Lebensstil der Frauen beschleunigen diesen Vorgang (Tumorpromotion).

Der Übergang zur **dritten Phase**, jener der Krebsentwicklung mit Symptomen, ist fließend. Je nach Einwirkung von Tumorpromotoren kann der Übergang kürzer oder länger sein.

In der **vierten und letzten Phase** verselbständigt sich der Tumor; es kommt zunehmend zu weiteren Genmutationen im Tumorgewebe, wodurch sich die Aggressivität der Krebszellen noch erhöht. In dieser Phase haben epigenetische Einflüsse kaum noch einen Einfluss. Lediglich bestimmte Medikamente, die Strahlentherapie oder Operationen können den Krankheitsverlauf noch aufhalten.



### *Epigenetische Einflüsse?*

Die Epigenetik ist ein Spezialgebiet der Biologie, das zunehmend zum Verständnis der Krebsentstehung durch krankhafte Gene beiträgt. Sie ist ein Bindeglied zwischen den Einflüssen von Erbgut und Umwelt und befasst sich primär mit Auswirkungen auf die Signalübertragung von Genen. Die Aktivität und Aggressivität von „Krebsgenen“ werden durch epigenetische Faktoren beeinflusst.

Epigenetische Faktoren selbst verursachen zwar keine Mutationen und verändern auch nicht den genetischen Code, haben aber Einfluss auf die Genaktivität, indem sie bestimmte Tumorgene aktivieren oder inaktivieren. Sie wirken wie Schalter, die Gene an- oder abstellen. Durch sie wird die Dominanz und Penetranz bestimmter Gene beeinflusst. Viele Karzinome entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden, so dass sich schwächere Krebsgene durchsetzen können.

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen sowie jene der Tumorpromotoren als Wachstumsstimuli bei der Krebsentwicklung wurde in der Vergangenheit unterschätzt.

Viele Karzinome entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden, so dass sich schwächere Krebsgene durchsetzen können

### *Angeborene Krebsgene?*

Dass es angeborene, zu Krebs disponierende Gene gibt, beweist die Zwillingsforschung, denn bei eineiigen Zwillingen besteht eine größere Übereinstimmung als bei zweieiigen. Die Schwester einer an Brustkrebs erkrankten eineiigen Zwillingschwester hat ein signifikant höheres Erkrankungsrisiko als eine zweieiige Zwillingschwester.

Wie bedeutsam vererbte Krebsgene sind, und wie häufig sie bei der Entwicklung einer Brustkrebserkrankung mitwirken, ist jedoch nach wie vor unklar. Allgemein geht man davon aus, dass die Vererbung zwar eine enorme Rolle spielt, die meisten angeborenen Krebsgene aber erst bei zusätzlichen Einflüssen und Risiken aktiv werden.

Im traditionellen Sinne spricht man von einer erblichen Erkrankung, wenn ein einzelnes Gen verändert ist und daraus eine Erkrankung entsteht. Solche (monogenen) erblichen Krebserkrankungen aufgrund von Hoch-Risiko-Genen sind selten. Sehr viel häufiger sind polygene Erkrankungen als Folge mehrerer Niedrig-Risiko-Gene. Sie führen erst bei zusätzlichen Einflüssen zu Krebs, oder, wenn beide Elternteile jeder für sich ein zwar schwaches Krebsgen haben, dies aber gemeinsam an ihre Kinder vererben, so dass dies dann (in homozygoter Form) ähnliche Auswirkungen wie ein

Allgemein geht man davon aus, dass die Vererbung zwar eine enorme Rolle spielt, die meisten angeborenen Krebsgene aber erst bei zusätzlichen Einflüssen und Risiken aktiv werden.

Große Studien an „Brustkrebsfamilien“ sprechen dafür, dass es sehr viele vererbare Krebsgene gibt, die allerdings wenig dominant (penetrant) sind und erst bei Zusammentreffen mit anderen Einflüssen zu einem „spontanen“ Brustkrebs führen

Sicher ist, dass es neben Krebs fördernden Genen auch vor Krebs schützende Gene gibt

Hochrisikogen hat. Viele Menschen haben eine solche „heterozygote genetische Veranlagung“ (Burton et al 2013).

Große Studien an „Brustkrebsfamilien“ sprechen dafür, dass es sehr viele vererbare Krebsgene gibt, die allerdings wenig dominant (penetrant) sind und erst bei Zusammentreffen mit anderen Einflüssen zu einem „spontanen“ Brustkrebs führen. Je mehr solche Niedrig-Risiko-Krebsgene eine Frau hat, desto größer ist die Gefährdung.

Sicher ist, dass es neben Krebs fördernden Genen auch vor Krebs schützende Gene gibt. Zu ihnen gehören die „Reparaturgene“, die schadhafte Gene eliminieren oder reparieren. Sind sie geschwächt, so erhöht sich das Krebsrisiko. Sie können ebenfalls angeboren oder im Laufe des Lebens erworben sein.

Die bekanntesten vererbaren Hochrisiko Gene für Brustkrebs, die mutierten BRCA 1 und -2-Gene, sind fehlerhafte Reparaturgene (Kwon et al 2010, Meindl et al 2011). Etwa 5 bis 8 Prozent aller Brustkrebserkrankungen entstehen im Zusammenhang mit einem Hochrisikogen, das so dominant ist, dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Krebs führt.

Bei etwa 5 % aller Brustkrebserkrankungen kennt man die hierfür verantwortlichen vererbaren Krebsgene; es sind die mutierten BRCA1- und BRCA2-Gene, die auf den Chromosomen 17 und 13 liegen und (in Deutschland) für etwa 30 bis 40 Prozent der familiär vererbaren Brustkrebserkrankungen verantwortlich sind. Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer erblicher Krebs- bzw. Risikogene wie z. B. RAD51D, PALB2. Sie sind deutlich seltener, werden aber ebenso wie BRCA-Gene zu den **Hochrisiko Genen** gezählt, weil sie mit einem relativen Erkrankungsrisiko von mehr als 5 einhergehen.

**Moderat penetrante Risikogene** sind häufig. Zu ihnen zählen solche Gene wie z. B. ATM, CHEK2, RAD51C, BRIP1, CDH1, NBN, PTEN u. a. Sie gehen mit einem relativen Erkrankungsrisiko (RR) zwischen 1,5 und 5,0 einher.

Dank neuer molekulargenetischer Analyseverfahren entdeckt man zunehmend **Niedrig-Risiko-Gene**. Zu ihnen zählt man Gene wie FGFR2, TOX3, 2qX3, 11q15, S2c4A7, 5p17 u. a. Sie gehen mit einem relativen Risiko von  $RR < 1,5$  einher. Sie verursachen nur dann eine klinisch relevante Risikoerhöhung, wenn viele von ihnen miteinander interagieren oder wenn sehr starke zusätzliche Einflüsse stattfinden. Wechselwirkungen mit Umweltfaktoren sind häufig. Eine Reihe weiterer Genmutationen (z. B. MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MEN1, PPM1D) stehen im Verdacht, zu einer Brustkrebs-Erkrankung zu prädisponieren.

Zu den vererbaren Risikogenen zählen im Übrigen nicht nur Gene, die auf die Zellen in der Brust Einfluss haben, sondern auch solche,

die die Anfälligkeit des Gewebes für bestimmte Schadstoffe erhöhen und die Invasion und Ausbreitung von Krebszellen fördern.

- BRCA1- und BRCA2-Gene (englisch: Breast cancer genes) haben eine große Bedeutung bei zentralen Reparatur Vorgängen. Sind sie mutiert, ist die Reparatur schadhafter Gene nicht gewährleistet.
- Sind beide Elternteile Genträger, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Weitervererbung 100 %. Trägt nur ein Elternteil das mutierte Hochrisiko-Gen, so haben die Kinder ein 50 % iges Risiko das Gen zu erben. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit liegt dann je nach zusätzlichen Risiken bei etwa 25 %.
- Die Mutationsnachweisrate sinkt mit steigendem Alter.
- Bei Frauen unter 35 mit einem triple-negativen Brustkrebs ist in ca. 20 Prozent mit einem Gendefekt zu rechnen ([www.brca-netzwerk.de](http://www.brca-netzwerk.de), Kwon et al 2010), weswegen viele Experten eine Genanalyse in dieser Altersgruppe empfehlen.
- Junge Brustkrebspatientinnen (< 40 Jahre) sollten grundsätzlich ihren Arzt danach fragen, ob bei ihnen möglicherweise eine Erbanlage zu der Erkrankung geführt hat.
- Die Mutationen werden autosomal-dominant vererbt; d. h. die Erbanlage wird auch an männliche Nachkommen vererbt.
- Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, beträgt je nach zusätzlichen Einflüssen, zwischen 40 und 90 %.
- Die Höhe des Erkrankungsrisikos lässt sich beeinflussen; die sicherste Prophylaxe ist jedoch eine prophylaktische Brust- und/oder Eierstockentfernung
- Bei einer Trägerin des BRCA1-Gens besteht ein zusätzlich erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs zwischen 22 und 65 %.
- BRCA1-Genträgerinnen erkranken häufiger auch an Lungenkrebs und Gebärmutterkrebs, männliche BRCA1/2-Genträger erkranken häufiger an Prostatakrebs.
- BRCA1-2-Gen-Trägerinnen erkranken etwa 20 Jahre früher als genetisch nicht vorbelastete Frauen.
- Das Brustgewebe ist sehr strahlenempfindlich.
- BRCA1-Gen bedingte Tumore sind in der Regel Hormonrezeptor (ER- und PR-) sowie Herceptin (Her2/neu-) negativ, also triple-negativ. Der Hormonstatus bei BRCA2-Genträgerinnen ist gelegentlich positiv (ER+).
- Kernspinuntersuchungen (MRT) haben eine wesentlich höhere Aussagekraft als die Mammographie.
- Ein vererbliches Hochrisikogen als Krebsursache ist bei Frauen > 70 Jahre dann unwahrscheinlich, wenn lediglich eine Brust befallen ist, wenn die Krebserkrankung auf eine Hormontherapie anspricht und die Krankheit einen »eher gutartigen« Verlauf nimmt.

*Besonderheiten von Karzinomen als Folge von BRCA1/2-Mutationen*

- In Familien mit zwei an Brustkrebs erkrankten jungen Frauen (< 50 Jahre) (und/oder an Brustkrebs erkrankten Männern) beträgt bei Angehörigen die Wahrscheinlichkeit eines mutierten BRCA1/2-Gens 14 Prozent, bei drei erkrankten Frauen mehr als 20 Prozent.
- Wurde bei einem Erkrankten ein mutiertes BRCA1- oder BRCA2-Gen nachgewiesen, wird den anderen Familienmitgliedern empfohlen, sich ebenfalls zu untersuchen lassen. Auch die männlichen Nachkommen sollten sich untersuchen lassen.
- Vielen ist nicht bekannt, dass die BRCA- und PALB2-Genmutationen und die damit einhergehende erhöhte Krebsgefährdung auch an männliche Nachkommen vererbt und von diesen wiederum an die Kinder mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit weitergegeben werden.

## Ernährung als Risiko?

Je nach der individuellen Ernährungsweise kann es zur Begünstigung oder Hemmung des Krebswachstums kommen (Strom et al 2008). Entgegen der volkstümlichen Vorstellung und unzähliger Berichte der Laienpresse wissen wir aber viel weniger über Krebs hemmende als über Krebs fördernde Einflüsse der Ernährung.

Einflüsse der Ernährung lassen sich objektiv schwer nachzuweisen. Dies liegt u. a. daran, dass sich der Einfluss der „Ernährung“ nur schwer von anderen Risiken unterscheiden lässt. Dass z. B. Brustkrebs bei Adventisten seltener ist als bei anderen Bevölkerungsgruppen, liegt nicht nur daran, dass diese sich vegetarisch ernähren, sondern auch, dass sie schlanker und körperlich aktiver sind, auf Alkohol und Rauchen verzichten und insgesamt gesundheitsbewusster leben.

Häufigere Brustkrebserkrankungen in einzelnen Familien können Folge gemeinsamer Krebsgene, aber auch gemeinsamer Umwelteinflüsse sein. Hierzu gehören u. a. bestimmte Ernährungsgewohnheiten und Verhaltensweisen, die manchmal über viele Generationen „vererbt“ werden

Häufigere Brustkrebserkrankungen in einzelnen Familien können Folge gemeinsamer Krebsgene, aber auch gemeinsamer Umwelteinflüsse sein. Hierzu gehören u. a. bestimmte Ernährungsgewohnheiten und Verhaltensweisen, die manchmal über viele Generationen „vererbt“ werden und das Erkrankungsrisiko negativ beeinflussen. Beobachtungen vermehrter Brust- und Prostatakrebskrankungen bei verheirateten Paaren, sollen sich mit dem gleichen Lifestyle der Partner erklären, so u. a. der gleichen Ernährungsweise.

Grundsätzlich gibt es verschiedene Ansatzpunkte, über die die Ernährung in die verschiedenen Phasen der Krebsentwicklung eingreifen kann. Kanzerogene, Verunreinigungen, Viren, Benzpyrene, polyzyklische und aromatische Kohlenwasserstoffe, aber auch das Fehlen von bestimmten Stoffen in der Ernährung können in der ersten Phase Genmutationen auslösen oder Reparatursysteme schädigen oder die Aktivität und die Regulation von Genen beeinflussen

(epigenetische Einflüsse). Über- oder Untergewicht oder Alkohol können in der zweiten Phase das Brustgewebe anfälliger machen.

Es gibt unzählige epidemiologische Studien, die sich mit dem Einfluss der Ernährung befassen und vorgeben, Ursachen festzustellen. Epidemiologische Untersuchungen können jedoch lediglich Assoziationen und Risikofaktoren identifizieren, nicht jedoch kausale Gemeinsamkeiten feststellen. Wenn überhaupt, zeichnen sich in den meisten Studien lediglich statistisch nicht signifikante Tendenzen bei der Nahrungsmittelauswahl, der Nahrungszubereitung und dem Ernährungsverhalten ab.

Um die Aussagefähigkeit von einzelnen Studien zu beurteilen, sollte man bei ihnen bestimmte methodische Aspekte und Behauptungen hinterfragen.

**Epidemiologische Untersuchungen können jedoch lediglich Assoziationen und Risikofaktoren identifizieren, nicht jedoch kausale Gemeinsamkeiten feststellen**

- Studien können immer nur auf gestellte Fragen eingehen. *Je unklarer die Frage, desto unklarer die Aussage einer Studie!*
- Häufig werden falsche Korrelationen mit unzutreffenden Risikofaktoren aufgestellt. *Epidemiologische Studien können im Optimalfall Korrelationen, nicht aber Kausalitäten nachweisen. Erkrankungs-, Rezidiv- und Sterblichkeitsrisiken werden manchmal nicht voneinander getrennt!*
- Selten werden dem Alter angepasste Analysen vorgenommen, obwohl der Organismus auf Schadstoffe bei jungen Frauen anders reagiert als bei älteren Frauen. *Je nach Lebensalter ist der Einfluss der Ernährung unterschiedlich.*
- Die meisten Hypothesen und Empfehlungen basieren auf Befragungen von Betroffenen (Fall-Kontroll-Studien). Deren Angaben sind erfahrungsgemäß unzuverlässig und subjektiv gefärbt. *Zuverlässiger sind Befragungen von gesunden Personen, die über einen längeren Zeitraum beobachtet werden und regelmäßig zur Ernährung Stellung nehmen (Kohortenstudien). Analysen aufgrund von Befragungen sind kritisch zu beurteilen!*
- *Wo wurden die Studien durchgeführt?* Manche Studienergebnisse stammen aus Beobachtungen in außereuropäischen Regionen, teilweise auch bei fremden Ethnien und unter anderen Umwelteinflüssen. *(Obwohl die Ernährungsgewohnheiten häufig nicht mit den unsrigen vergleichbar und auf Mitteleuropa übertragbar sind, werden sie häufig irrtümlich als Argument für oder gegen einen Einfluss der Ernährung zitiert).*
- Mitunter liegen Informationsfehler bei Befragungen vor. *So geben Alkoholiker eher geringe Mengen konsumierten Alkohols an, während Normal- oder Nichttrinker in der Regel zutreffende Angaben machen (Informationsbias)!*
- *Um welche Art von Brustkrebs handelt es sich?* Hinter dem Begriff „Brustkrebs“ verbergen sich sowohl zufällig erkannte und harmlose als auch behandlungsbedürftige Erkrankungen in unterschiedlichsten Ausbreitungsstadien. Es gibt Hinweise, dass je nach Gewebetyp, Hormonre-

*Methodische Aspekte, die bei der Beurteilung von Ernährungsstudien oft nicht beachtet werden*