

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.

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

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

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

1a.1 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 Krebserkrankung. 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 Krebserkrankung: 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)*

Kreberkrankung 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 Prostatakreberkrankungen 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 Brustkreberkrankung	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 (Gratings) 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.

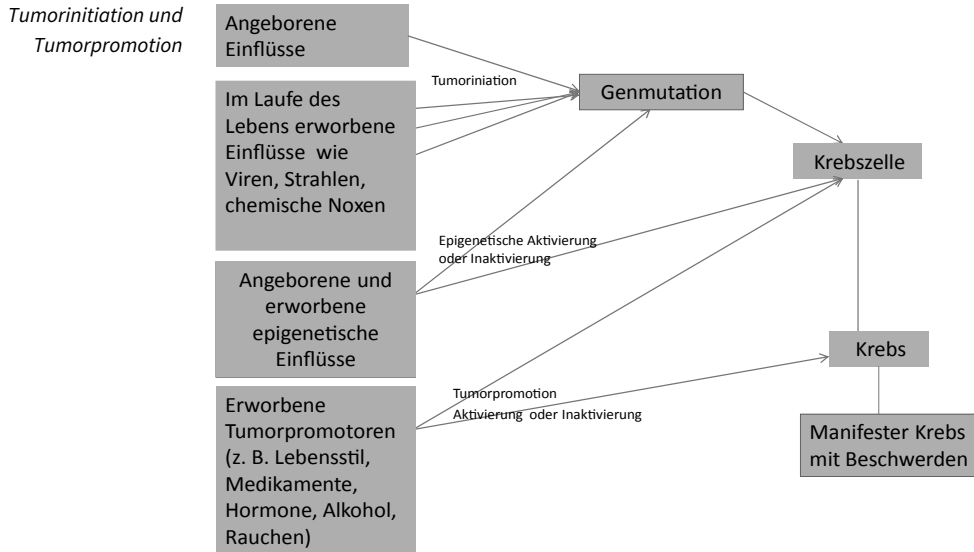
- bessere Diagnostik? (Dank besserer Untersuchungsverfahren werden schon winzige Tumornester entdeckt).
- häufigere Diagnosen? (Dank der kostenlosen gesetzlichen Krebsvorsorge-Untersuchungen werden mehr Karzinome entdeckt).
- bessere statistische Erfassung? (Krebserkrankungen werden häufiger den Krebsregistern 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 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



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, 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 Ernährungs-
gewohnheiten 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 haben 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

zeptorstatus und Ausbreitungsgrad verschiedene Einflussfaktoren bei der Krebsentwicklung wirksam sein können. *(Studien, die keine nähere Differenzierung der Tumore vornehmen, haben nur eine geringe Aussagekraft).*

- *Welches „Studiendesign“ liegt vor?* Entscheidend ist, ob die Schlussfolgerungen aus Befragungen Betroffener zu deren Ernährungsverhalten in der Vergangenheit getroffen wurden, oder es sich um eine prospektiv angelegte Verlaufsstudie handelt, während der das Ernährungsverhalten und die Vorkommnisse dokumentiert werden. Mehrere Jahre, ja Jahrzehnte vergehen bis zur Entwicklung von Krebsvorstufen und deren bösartiger Entartung, weitere Jahre braucht es, bis latente Frühkarzinome sich schließlich zu einer manifesten Krebserkrankung entwickeln, die sich auch auf andere Organe ausdehnt. Risikofaktoren können über das gesamte Leben eine Rolle spielen bzw. Mutationen verursachen, und/oder das Wachstum von Tumorzellen beschleunigen. *(Entscheidend ist nicht, was Brustkrebskranke die letzten Jahre vor ihrer Erkrankung gegessen haben, wichtiger ist vielmehr ihr lebenslang praktiziertes Ernährungsmuster).*
- *War die Anzahl der untersuchten Personen repräsentativ?* Die Anzahl der befragten Probanden und analysierten Verläufe ist häufig zu gering. Oft werden keine altersangepassten Analysen vorgenommen, obwohl das Brustgewebe bei jungen Frauen anders auf Schadstoffe reagiert als bei älteren und sich die Fähigkeit zur Reparatur und Elimination von Krebsgenen mit der Zeit ändert. *(Studien, in denen der überprüfte Personenkreis klein und darüber hinaus selektiv und nicht repräsentativ ist, sind wenig aussagekräftig).*
- *Handelt es sich tatsächlich um Untersuchungen bei Menschen?* Häufig werden Erfahrungen aus Tierversuchen und Studien mit Zellkulturen auf Menschen übertragen *(was nicht statthaft ist).*
- *Wurde zwischen Einflüssen auf die Krebsentstehung und Einflüssen auf den Krankheitsverlauf unterschieden?* (In einigen Studien werden Einflüsse auf die Krebsentstehung mit solchen auf den Tumorverlauf vermischt, obwohl gesundes Gewebe anders als krankes Gewebe auf Einflüsse reagiert und sich die Empfindlichkeit für Schadstoffe im Verlauf einer Krebserkrankung ändert).
- *Wurde beim Fettkonsum zwischen gesättigten und ungesättigten Fetten unterschieden?* Eine mediterrane Kost mit Fett in Form von Olivenöl oder Nüssen wird nicht verdächtigt.
- *Wurden die unterschiedlichen Ergebnisse der Vergleichsgruppen in Relativprozent oder Absolutzahlen angegeben?* In einigen Studien werden Vergleiche und Ergebnisse in Prozent, in anderen wiederum in absoluten Zahlen ausgedrückt *(Angaben in Relativprozenten vermitteln im Gegensatz zu Absolutzahlen einen übertriebenen Eindruck).*
- *Handelt es sich um eine einzelne Studie oder um die Zusammenfassung mehrerer Studien?* Die Ergebnisse einer einzelnen „positiven Studie“ können immer purer Zufall sein. Viele Empfehlungen zur Vorbeugung

gegen Brustkrebs sind in den letzten Jahren in kontrollierten Studien überprüft und so genannten systematischen Übersichten (Metastudien) zusammengefasst worden. *(Schlussfolgerungen und Empfehlungen auf dem Boden von Metastudien sind zuverlässiger als Schlussfolgerungen einzelner Studien).*

- *Handelt es sich um eine retro- oder prospektive Studie? Ergebnisse und Schlussfolgerungen von retrospektiven Studien müssen kritisch gewertet werden (Prospektive Studien sind aussagefähiger. Sie sind jedoch weitaus in der Minderzahl).*

Die höchste Aussagekraft und Relevanz haben „Ernährungs-Interventionsstudien“. In ihnen wird der Einfluss einer bestimmten Ernährung – am besten randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind – innerhalb einer definierten Gruppe untersucht.

Solche Interventionsstudien gibt es zu Fragen einer eventuellen Beeinflussung des Krebsrisikos durch die Ernährung nicht. Es wird sie voraussichtlich auch in Zukunft kaum geben. Ein Grund hierfür – neben ethischen Bedenken – ist die notwendige Dauer einer solchen Studie. Sie müsste Jahrzehnte dauern, um relevante Ergebnisse zu erzielen. Es ist nicht zu erwarten, dass eine bestimmte Ernährungsweise kurzfristige Auswirkungen auf das Krebswachstum hat. Außerdem sind Interventionsstudien sehr kosteneffektiv.

Zur Frage möglicher Zusammenhänge von Krebs und Ernährung sind in den letzten Jahren einige quantitativ und qualitativ aufwändige, prospektive und kontrollierte Studien durchgeführt worden, die erhebliche Korrekturen von Vorstellungen und Schlussfolgerungen älterer Studien nach sich zogen. Zu nennen ist hier die EPIC-Studie (EPIC = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), die seit 1989 bei mehr als 500.000 Gesunden in verschiedenen Ländern Europas durchgeführt wird (Van Gils et al 2005, Riboli 2001, Boffetta et al 2010). Generell zeichnet sich in dieser – 2016 noch nicht beendeten Studie - ab, dass kaum eine der früheren Behauptungen zur Ernährung zuverlässig untermauert war. Sie ergab, dass einige Ernährungsfaktoren in ihrer Wirkung überschätzt, andere unterschätzt, manche auch völlig falsch eingeschätzt wurden. Sie misst insgesamt den Einflüssen der Ernährung auf die Krebsentstehung eine geringere Bedeutung bei als frühere Studien, bestätigt aber auch manche der schon lange gemachten Beobachtungen, Vermutungen und Empfehlungen. Man geht heute davon aus, dass eher das Zusammenspiel einer Reihe von Inhaltsstoffen eine Rolle spielt als isolierte Einzelsubstanzen.

Man geht heute davon aus, dass eher das Zusammenspiel einer Reihe von Inhaltsstoffen eine Rolle spielt als isolierte Einzelsubstanzen

Übergewicht?

Ein eindeutig erhöhtes Krebsrisiko haben nur stark übergewichtige Frauen (BMI > 30), und dies auch nur nach den Wechseljahren

Negative Einflüsse von Übergewicht auf die Entwicklung von Brustkrebs sind in vielen Beobachtungsstudien dokumentiert. Ein eindeutig erhöhtes Krebsrisiko haben jedoch nur stark übergewichtige Frauen (BMI > 30), und dies auch nur nach den Wechseljahren. Bei ihnen ist das Erkrankungs- und auch Sterberisiko um etwa ein Drittel höher als bei gleichaltrigen, normalgewichtigen Frauen (Neuhouser 2015, Sparano et al 2012, Van Gils et al 2005). Allerdings gibt es auch massiv übergewichtige Frauen („happy obese“), die weder zu Diabetes, Herzerkrankungen noch zu Brustkrebs neigen. Ursächlich nimmt man bei ihnen eine bestimmte Enzymausstattung an (verminderte Hämoxygenase-1), die dazu führt, dass es nicht zu einer Insulinresistenz kommt.

Bei jungen übergewichtigen Frauen ist das Erkrankungsrisiko weniger eindeutig als bei älteren. Ja, es gibt sogar Studien, die einen Schutzfaktor (RR= 0,8) vermuten lassen (Anderson et al 2015). Als gesichert gilt jedoch, dass, einmal erkrankt, der Brustkrebs auch bei ihnen ungünstiger verläuft. Inflammatorische und Rezeptor-negative Tumore, die schlecht auf die Therapie ansprechen, sind bei ihnen häufiger (James et al. 2009, Monninkhof et al. 2007, Siegmund-Schultze 2009, Baer et al 2010, Hauner et al 2011, Chan et al 2014).

Hypothesen, die das erhöhte Krebsrisiko bei Übergewicht nach den Wechseljahren erklären

- Fettgewebe ist nicht nur ein wirkungsloser Energieballast, sondern auch ein stoffwechselaktives Gewebe. Fettgewebe wirkt wie ein latenter Entzündungsherd, dessen Entzündungsmediatoren zu einer ständigen Zellstimulation führen. Außerdem wandelt das Fettgewebe Vorstufen der Sexualhormone in Östrogene um, wodurch es zu einem Östrogenüberschuss mit Wachstumssignalen für Krebszellen kommt.
- Fettgewebe ist eine Quelle für Aromatase und damit für die Bildung von Östrogenen, die – nach den Wechseljahren – das hormonabhängige Krebswachstum fördern.
- Übergewicht fördert ein günstigeres Mikromilieu für Krebszellen im Brustgewebe, so dass dies anfälliger wird für die Invasion von Krebszellen.
- Nach den Wechseljahren, wenn die Eierstöcke keine Hormone mehr produzieren, ist Fettgewebe die bedeutendste Quelle für Östrogene, weswegen der Östrogenspiegel bei korpulenten Frauen nach den Wechseljahren 50 bis 100% fach höher ist (Key et al 2003). Der erhöhte Östrogenspiegel fördert das Krebswachstum.
- Fettdepots begünstigen eine Insulinresistenz, die kompensatorisch zur Bildung insulinähnlicher Wachstumsfaktoren („Insulin-like growth factor“, IGF) und zum Zellwachstum beiträgt.

- Zwischen Insulin und dem Fettstoffwechsel bzw. dem Östrogen- und Insulinhaushalt bestehen Wechselwirkungen, die auf die Krebsentwicklung einen Einfluss haben (Kabat et al 2009).
- Da korpolente Frauen weniger an Brustkrebsvorsorge-Untersuchungen teilnehmen, wird der Krebs bei ihnen zu spät entdeckt. Auch ist die mammographische Erkennung eines Tumors bei einer Fettsucht erschwert (Jones et al 1997).
- Bestimmte vererbare Moleküle (z. B. die Hämoxygenase (HO-1)) entscheiden mit über Gesundheit und Krankheit von stark Übergewichtigen.
- Übergewichtige Frauen sind häufig körperlich inaktiv. Bewegungsarmut fördert das Krebswachstum.

- starkes Übergewicht (BMI > 30) RR = 1,47
- starkes Übergewicht vor den Wechseljahren (BMI > 30) RR = 1,75
- starkes Übergewicht nach den Wechseljahren (BMI > 30) RR = 1,34
- mittleres Übergewicht (BMI 25 - 30) RR = 1,07
- Untergewicht (BMI < 18,5) RR = 1. 10

Relatives Sterberisiko für Brustkrebs (RR) in Abhängigkeit vom Körpergewicht und im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (Chan, D et al 2014)

Übergewichtig ist man gemäß Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wenn der Body-Mass-Index (BMI = Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergröße in Metern hoch zwei) über 25 liegt. Eine 1,56 Meter große Frau ist demnach mit 65 kg übergewichtig. Starkes Übergewicht – medizinisch auch Fettsucht oder Adipositas (Obesity) genannt – liegt vor, wenn der Body-Mass-Index (BMI) größer als 30 ist.

In der Literatur und von Experten werden unterschiedliche Schwellenwerte angeführt, ab denen Übergewicht gesundheitsgefährdend, ja möglicherweise sogar krebsgefährdend ist. Dies liegt u. a. daran, dass zusätzliche Faktoren wie z. B. das Alter zu berücksichtigen sind. Mit zunehmendem Alter steigt die Grenze von Normal- zu gesundheitsgefährdendem Übergewicht.

- < 18,5 kg/m² = Untergewicht
- 18,5 kg/m² bis 24,9 kg/m² = Normalgewicht
- 25,0 kg/m² bis 29,9 kg/m² = Übergewicht
- > 30,0 kg/m² = Adipositas (starkes Übergewicht, Fettsucht)
- 30 – 35 kg/m² = Adipositas Grad 1
- 35 – 40 kg/m² = Adipositas Grad 2
- > 40,0 kg/m² = Adipositas Grad 3 (Adipositas permagna)

Einteilung des Gewichts nach Body-Mass-Index (BMI)

Beispiele:

Eine Frau ist 56 kg schwer, 20 Jahre alt und 1,70 m groß. Ihr Body-Mass-Index ist: $56 \text{ kg} / (1,7 \text{ m} \times 1,7 \text{ m}) \approx 19,38 \text{ kg/m}^2$. Sie hat also Normalgewicht.

Ein Mann ist 1,76 m groß, 32 Jahre alt und 78 kg schwer. Sein Body-Mass-Index beträgt $78 \text{ kg} / (1,76 \text{ m} \times 1,76 \text{ m}) \approx 25,18 \text{ kg/m}^2$. Er hat also minimales Übergewicht.

Würde man den BMI als alleinige Messgröße nehmen, so fielen Sportler mit viel Muskelmasse rechnerisch in die Kategorie „übergewichtig“ und wären somit krebisgefährdet, obwohl sie wegen ihrer stärkeren körperlichen Aktivität wahrscheinlich ein geringeres Erkrankungsrisiko haben als Normalgewichtige

Das Körpergewicht – oder den BMI – als alleinige Messgröße für das Erkrankungsrisiko zu benutzen, ist nach neueren Erkenntnissen problematisch. Bloße Gewichtsmessungen und der BMI haben nämlich den großen Nachteil, dass das Gewicht von Muskeln und Fettgewebe sowie die Größe und das Alter trotz ihrer großen Bedeutung für die Krebsgefährdung unterschiedslos in die Bestimmung eingehen. Würde man den BMI als alleinige Messgröße nehmen, so fielen Sportler mit viel Muskelmasse rechnerisch in die Kategorie „übergewichtig“ und wären somit krebisgefährdet, obwohl sie wegen ihrer stärkeren körperlichen Aktivität wahrscheinlich ein geringeres Erkrankungsrisiko haben als Normalgewichtige.

Vor allem das sogenannte Bauchfett, also das in der Bauchhöhle im Bereich der Organe liegende Fett hat eine große Bedeutung. Es ist deutlich gefährlicher als Fettreserven am Oberschenkel. Manche schlanke Menschen haben viel Bauchfett und damit ein erhöhtes Krebsrisiko, ohne dass das relative Körpergewicht oder der Body-Mass-Index auffällig erhöht sind. Viele Experten schlagen daher vor, den BMI nur in Zusammenhang mit dem Taille-Hüft-Verhältnis (Waist-Hip-Ratio) und/oder im Zusammenhang mit dem Bauchumfang als Risikoparameter zu benutzen.

Die Waist to Hip Ratio errechnet sich aus dem Quotienten aus dem Taillenumfang in Zentimetern und dem Hüftumfang in Zentimetern. Das Taille-Hüft-Verhältnis soll bei Frauen kleiner als 0,85 sein.

Der Taille-Körper-Größe-Quotient (Waist-to-Height Ratio, WHtR) ist ein besserer Indikator, zumindest was die Krebsgefährdung betrifft, da er die Ausprägung des Bauchfetts und die Körpergröße berücksichtigt. Die alleinige Messung des Taillenumfangs berücksichtigt nämlich nicht die Körpergröße. Das Verhältnis zwischen Bauchumfang und Körpergröße (Waist-to-Height Ratio = Bauchumfang in cm, geteilt durch die Körpergröße in Zentimetern) gilt nach Meinung vieler Experten als aussagekräftigste Methode zur Bestimmung des Krebsrisikos.

Grenzwerte ändern sich mit dem Alter: Für unter Vierzigjährige ist ein Wert über 0,5 kritisch. Je höher der WHtR, desto größer das Risiko. Ein WHtR von 0,53 entspricht etwa einem BMI von 25.

Die Waist-to-Height Ratio (WHtR) sollte bei Personen < 40 Jahren zwischen 0,32 und 0,50 liegen, von 40 bis 50 Jahren zwischen 0,5 und 0,6 und bei über Fünfzigjährigen bei 0,6.

Beispiel: Eine 61-jährige Frau mit einem Taillenumfang von 84 Zentimetern und 1,61 Meter Größe hat ein Waist-to-Height Ratio (WHtR) von 0,52, was als normal gilt. Dass sie wegen einiger Fettpolster im Hüftbereich auf einen gesundheitsgefährdenden BMI von 27 kommt, muss sie daher nicht beunruhigen. Ein 30-jähriger Mann, der 1,83 Meter misst und einen Taillenumfang von 102 Zentimetern hat, kommt auf einen Wert von 0,56, einer Indikation zur Gewichtsabnahme.

Fleisch und Fast Food?

Häufiger Verzehr von rotem Fleisch soll die Entwicklung von Brustkrebs fördern. Geflügelfleisch sei hingegen ungefährlich, heißt es in den Schlussfolgerungen vieler Beobachtungsstudien, so auch der Nurses Health Study (Farvid et al 2014). Als Beweis wird u. a. auch auf die wesentlich selteneren Brustkrebserkrankungen in Japan und China hingewiesen, wo kaum rotes Fleisch konsumiert wird. Europäer essen vier- bis elfmal so viel tierisches Eiweiß in Form von Fleisch, Wurst, Käse, Milch, Eier und Fisch wie Ostasiaten.

Dass Fleisch selber Brustkrebs verursacht, gilt als unwahrscheinlich. Eher sei es das Fett im Fleisch, das das Wachstum von Krebsvorstufen und latenten Karzinomen stimuliert, meinen Experten und verweisen auf die oft erhöhte IgF-1 (Insulin like Growth Factor)-Konzentration im Blut, die zu einem „oxydativen Stress“ durch freie Radikale führt. Bei fettreicher Ernährung komme es zu einer Insulinresistenz mit erhöhter Insulinausschüttung, die die Krebszellen zum Wachstum anrege.

Befürworter der Fetthypothese als Risikofaktor weisen darauf hin, dass in Japan und in China, wo die Ernährung wenig tierische Fette enthält, Brustkrebserkrankungen wesentlich seltener verbreitet sind als in Deutschland. Auch das Nord-Süd-Häufigkeitsgefälle von Brustkrebserkrankungen in Europa erkläre sich hiermit, denn tierische Fette dominieren die Ernährung in Nord-, ungesättigte hänge-

Dass Fleisch selber Brustkrebs verursacht, gilt als unwahrscheinlich

Eine mediterrane Kost mit Fett
in Form von Olivenöl oder
Nüssen macht in der Tat kaum
dick

gen in Südeuropa. Eine mediterrane Kost mit Fett in Form von Olivenöl oder Nüssen macht in der Tat kaum dick.

„Fast Food“ ist äußerst kalorienreich, enthält viel Fett, gesättigte Fettsäuren, Zusatzstoffe, Zucker und Salz und gilt deswegen als ungesund. Sicher ist, dass der häufige Verzehr von Fast Food auch wegen seines hohen Glykämischen Index (GI) nicht ratsam ist. Je höher der Glykämische Index einer Ernährung, desto höher die Insulinausschüttung, umso stärker die Krebsförderung! Fast Food wird gerne mit Pommes frites konsumiert. Einige Experten halten das bei der Erhitzung von Pommes frites entstehende Acrylamid für erbgutschädigend.

In einigen Studien, z. B. der EPIC Studie, wird auf die besonderen Gefahren von verarbeitetem Fleisch hingewiesen. Unter verarbeitetem Fleisch versteht man Fleischprodukte, deren Haltbarkeit verlängert, sowie Geschmack und Aussehen verändert wurden. Beim Schinken, Speck, Salami, Chorizo, Wurst, Peperoni ist dies häufig der Fall.

Zucker und Süßstoffe?

Es ist unwahrscheinlich, dass Zucker selber Krebs auslöst. Wahrscheinlicher sind indirekte Auswirkungen auf das Erkrankungsrisiko, nämlich über die erhöhte Ausschüttung von Insulin. Auch wegen des drohenden Übergewichts wird vor zu hohem Zuckerkonsum gewarnt. Eine Ernährung, die den Blutzucker- und damit auch den Insulinspiegel, stark und lang ansteigen lässt (hoher Glykämischer Index), begünstigt die Krebsentwicklung.

Die WHO empfiehlt nicht mehr als maximal 50 Gramm Zucker täglich, noch besser sei es, den Konsum auf 25 Gramm zu begrenzen. Dieser Wert bezieht sich aber nur auf den **zugefügten Zucker**, nicht auf die Süße, die in Obst, Gemüse oder Milch natürlich vorkommt. Ernährungsphysiologisch ist es ziemlich egal, ob der **zuge-setzte** Zucker aus Äpfeln, Tauben oder Zuckerrüben stammt.

Vielen Menschen ist nicht bewusst, wie zuckerhaltig manche Lebensmittel sind. Der Zuckergehalt von 100 g Tomatenketchup schwankt z. B. zwischen 8 und 25 g. Eine 100-Gramm-Tafel Schokolade enthält etwa 50 Gramm Zucker. Coca Cola enthält gut 10 Gramm Zucker auf 100 Milliliter, bei den Energydrinks sind es zwischen 18 und 20. Den meisten Zucker, rund 83 Prozent, nehmen wir jedoch zu uns mit verarbeiteten Lebensmitteln wie Süßigkeiten, Backwaren, Milchprodukten oder Fertiggerichten.

Lange Zeit wurden künstliche Süßstoffe wie Aspartam, Cylamat, Saccharin mit diversen Gesundheitsgefahren, so auch mit Krebs in Verbindung gebracht. Beweise hierfür gibt es jedoch nicht. Es ist

Eine Ernährung, die den
Blutzucker- und damit auch
den Insulinspiegel, stark und
lang ansteigen lässt (hoher
Glykämischer Index),
begünstigt die
Krebsentwicklung

auch insofern unwahrscheinlich, weil Süßstoffe nicht die Insulinsekretion anregen. Auch gibt es keinerlei Nachweise dafür, dass „Naturprodukte“ weniger negative Wirkungen haben als die anderen bei uns zugelassenen „synthetischen“ Süßstoffe. Allerdings liegen zu Steviosid – dem süßenden natürlichen Glykosid-Gemisch aus der Stevia-Pflanze – bislang die wenigsten Sicherheitsdaten vor, da Stevia erst seit Ende 2011 in der Europäischen Union zugelassen ist.

Milch und Milchprodukte?

Auffallend ist, dass Frauen mit einer Milchunverträglichkeit (Laktoseintoleranz) ein geringeres Risiko für Lungen, Brust- und Eierstockkrebs haben, weswegen man lange vermutete, dass Milch ein Krebs fördernder Risikofaktor sei. Der hohe Anteil gesättigter Fettsäuren, die Belastung mit Pestiziden sowie der Gehalt an Hormon- und Wachstumsfaktoren in der Milch wurden als mögliche Ursachen angeführt. Die selteneren Brustkrebserkrankungen in China und Japan sollten mit der dort häufigen Milchunverträglichkeit in Zusammenhang stehen.

Neueren Forschungsergebnissen zufolge geht jedoch ein hoher Konsum an Milchprodukten mit keiner erhöhten Krebsgefährdung einher (Al Sarakbi et al 2005, Missmer et al 2002, Prentice et al 2006). Im Gegenteil, Milchprodukte enthalten viel Vitamin D und Kalzium, die für viele Stoffwechselvorgänge, für die Gesundheit der Zähne, der Knochen sowie für die Herz-Kreislauf-Funktion und nicht zuletzt die Immunabwehr unentbehrlich sind.

Dennoch warnen nach wie vor viele Ärzte Schwangere vor Milchprodukten mit sehr hohem Fettgehalt, weil hierdurch das invasive Wachstum von Krebsvorstufen gefördert werden könnte. Hochgradig Brustkrebsgefährdeten wird empfohlen, von Vollmilchprodukten mit hohem Fettgehalt auf teilentrahmte Produkte auszuweichen.

Hochgradig Brustkrebsgefährdeten wird empfohlen, von Vollmilchprodukten mit hohem Fettgehalt auf teilentrahmte Produkte auszuweichen

Vitaminmangel?

Vitaminmangelzustände haben, zumindest in Europa, eine wesentlich geringere Bedeutung, als man früher annahm (Bofetta et al 2010). Zwar haben Krebspatienten häufig einen niedrigen Vitaminspiegel im Blut, der aber eher Folge als Ursache der Erkrankung ist. Viele Therapiestudien belegen, dass sich trotz laborchemisch feststellbarer Normalisierung eines zuvor erniedrigten Vitaminspiegels keinerlei positive Auswirkungen auf die Krebsentwicklung ergeben. Es bestätigt sich immer wieder, dass ein verbesserter Laborwert noch lange keinen Nutzen bedeutet!

Zwar haben Krebspatienten häufig einen niedrigen Vitaminspiegel im Blut, der aber eher Folge als Ursache der Erkrankung ist

Bestimmte Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel, Vitamine, Enzyme, Mineralstoffe und Spurenelemente, die in der Vergangenheit häufig zur Steigerung der Abwehrkräfte und zur Krebsverhinderung eingenommen wurden, gelten heute sogar als schädlich. Einige können möglicherweise sogar das Wachstum von Krebszellen stimulieren.

Ein hoher Folsäure-Spiegel im Blut kann z. B. bei genetischer Veranlagung dazu führen, dass Darmpolypen schneller wachsen, Vitamin E und Beta Karotin erhöhen das Lungenkrebsrisiko bei Rauchern, Vitamin-E fördert möglicherweise die Entwicklung von Prostatakrebs (Tombal 2012), Folsäure oder Vitamin A kann sich bei Rauchern krebsfördernd auswirken (Ebbing et al 2009). Bei Frauen vor den Wechseljahren soll die Einnahme von Multivitaminen zu einer höheren Dichte des Brustgewebes führen, was die Aussagekraft der Mammographie schmälert (Bérubé et al 2008). In einer großen schwedischen Kohorte mit 35.329 Probandinnen erhöhte sich das Brustkrebsrisiko nach regelmäßiger Einnahme von Multivitaminpräparaten um 19 % (Larsson et al 2010).

Ein niedriger Spiegel des „Sonnenhormons“ Vitamin D galt lange als (Mit-)Ursache für die häufigere Brustkrebs-Erkrankungsrate in Regionen mit geringer Sonneneinstrahlung. Heute ist die Vorstellung eines Einflusses von Vitamin D auf die Krebsentstehung sehr umstritten. Viele Experten bezweifeln einen Einfluss (Zeeb und Greinert 2010, Park et al 2009, Weinstein et al 2011, Jenab et al 2010). Es gibt sogar Beobachtungsstudien, die auf einen schädigenden Einfluss nach Einnahme von hochdosiertem Vitamin D hinweisen (Park, S et al 2016).

Unklar ist, ob Vitamin D eine echte und unabhängige Schutzfunktion hat, ob ein guter Vitamin-D-Status ein Indikator für die Widerstandsfähigkeit des Organismus und ein Vitamin-D-Mangel bei Krebskranken nicht gar eine Folge der Krebserkrankung ist.

Kaffee und Tee?

Negative Einflüsse sind nicht bekannt. Im Gegenteil, Bohnenkaffee scheint einen - wenn auch geringen - krebshemmenden Einfluss bei Frauen nach den Wechseljahren zu haben (RR= 0,95) (Boo-Pothley et al 2015). Die im Kaffee enthaltenen antioxydativen und antientzündlichen Substanzen könnten der Grund sein. Nach schwarzem Tee und koffeinfreiem Kaffee werden keine Effekte festgestellt.

Immunologische Einflüsse und Infektionen als Risiko?

Zwar gibt es keine eindeutigen Beweise, aber naheliegende Hinweise, dass der Immunabwehr eine nicht unbeträchtliche Rolle bei der Krebsentstehung zukommt. Beobachtungen sprechen dafür, dass bei einer Immunabwehrschwäche die Gefährdung durch andere Risiken beträchtlich steigt.

Beobachtungen sprechen dafür, dass bei einer Immunabwehrschwäche die Gefährdung durch andere Risiken beträchtlich steigt

Die körpereigene Abwehr ist ein sehr komplexes Geschehen, das sich aus vielen einzelnen immunologischen Abläufen und Einflussfaktoren zusammensetzt. Was für einzelne Abläufe in der Immunabwehr förderlich ist, kann auf andere blockierend wirken. Welche Schritte in der »Immunkaskade« schließlich für die Auslösung und Manifestation einer Krebserkrankung bzw. die Aktivierung und Wegbereitung von Onkogenen oder die Inaktivierung von Reparaturgenen verantwortlich sind, ist noch weitgehend unklar. Ob und inwiefern belastungsabhängige Veränderungen im Immunsystem für die Entstehung einer Krebserkrankung von Bedeutung sind, ist weit weniger gesichert, als oft angenommen.

Vorstellbar ist eine Krebs fördernde Wirkung lokaler, immunologischer Störungen im Brustgewebe. Eine ständige Immunreizung, wie sie bei einer chronischen Entzündung stattfindet, könnte bei der Krebsentstehung ebenso wie eine lokale Schwächung eine gewisse Bedeutung haben. Sie kann altersbedingt sein, kann im Zusammenhang mit einer chronischen Entzündung oder einem Fremdkörper-Reiz stehen und Folge einer ständigen Überforderung oder Auswirkung von Schadstoffen sein.

Infektionen?

Die Diskussion um Viren als Auslöser bestimmte Formen von Brustkrebs führt immer wieder dazu, dass Menschen Scheu vor engem Kontakt mit Krebspatienten haben. Eine Befürchtung, die unbegründet ist. Im Gegensatz zu anderen gynäkologischen Karzinomen, so dem Muttermund-, Schamlippenkrebs gibt es keine Hinweise für einen Einfluss von HP-Viren auf das Brustkrebsrisiko.

Im Gegensatz zu anderen gynäkologischen Karzinomen, so dem Muttermund-, Schamlippenkrebs gibt es keine Hinweise für einen Einfluss von HP-Viren auf das Brustkrebsrisiko

Hormonelle Einflüsse als Risiko?

Seit etwa 2002 weiß man mit Sicherheit, dass die längerfristige Einnahme von Hormonen die Gefahr für Brustkrebs bei Frauen nach den Wechseljahren erhöht. Längerfristig heißt, mehr als drei Jahre. Auch nach Absetzen der Hormonersatztherapie bleibt bei ihnen das Risiko erhöht. Bei jungen Frauen ist ein Einfluss durch Geschlechts-

Inzwischen haben wissenschaftliche Untersuchungen jedoch auf eindeutige und ernstzunehmende gesundheitliche Nebenwirkungen bei einer länger währenden Hormonersatztherapie hingewiesen

hormone – wenn überhaupt – sehr gering (Beral et al 2003, Ortman et al 2012).

Geschlechtshormone wurden lange zur Behandlung von Beschwerden in den Wechseljahren eingesetzt. Inzwischen haben wissenschaftliche Untersuchungen jedoch auf eindeutige und ernstzunehmende gesundheitliche Nebenwirkungen bei einer länger währenden Hormonersatztherapie hingewiesen. Neben einer erhöhten Gefährdung für Herzinfarkt, Thromboembolien, Schlaganfällen, Lungenkrebs und Demenz besteht ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

Für negative Einflüsse auf die Krebsentwicklung spricht u. a., dass bei einer Hormon Ersatztherapie die Lymphknoten sehr viel häufiger als bei nicht hormonell behandelten Frauen von Krebs befallen sind (Chlebowski et al 2010). Hierfür spricht auch, dass seit der zurückhaltenderen Verschreibung von Hormonpräparaten die Zahl der Neuerkrankungen und die Brustkrebssterblichkeit abgenommen haben (Banks et al 2010, Chlebowski et al. 2009).

Ein erhöhtes Risiko haben Frauen, wenn bei ihnen die erste Monatsblutung vor dem 12. Lebensjahr einsetzte und sie spät in die Wechseljahre kommen. Erklärt wird dies mit der längeren Hormonaktivität.

Besonderheiten zum Wirkmechanismus einer Krebsgefährdung durch die Hormonersatztherapie

- Gefährdet sind besonders Frauen in und nach den Wechseljahren.
- Die verabreichten Hormone in den Wechseljahren wirken wie „Tumorpromotoren“. Sie verursachen keine Genmutationen, erhöhen jedoch die Aggressivität von latenten Karzinomzellen, die ohne den Stimulus niemals auffällig geworden wären.
- Je länger die Hormone verabreicht werden, desto größer ist das Krebsrisiko. Je niedriger die Dosierung, desto geringer ist die Gefahr.
- Schlanke Frauen sind besonders gefährdet.
- Es kommt vorwiegend zu Hormonrezeptor positiven Tumoren.
- Risikosteigernd scheinen besonders die Östrogene zu sein. Durch den (bei erhaltener Gebärmutter erforderlichen) Zusatz von Gestagenen erhöht sich das Erkrankungsrisiko.
- Bei einer kurzfristigen Hormonersatztherapie ist keine Risikosteigerung bekannt (Ortmann et al 2012).
- Die Hormonersatztherapie führt zu einer Dichtezunahme des Brustgewebes, weswegen die Aussagekraft der Mammographie eingeschränkt ist.
- Neben dem erhöhten Brustkrebsrisiko besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Eierstockkrebs.
- Hormonhaltige Cremes gegen Scheidentrockenheit erhöhen das Krebsrisiko – wenn überhaupt – nur minimal.
- Nach Absetzen der Hormontherapie kommt es erst nach einiger Zeit zu einer Risikoreduzierung.