



7. Brustkrebs-Akademie Diplompatientin®

Eine Wissensoffensive für Frauen mit und ohne Brustkrebs

Prävention, Lebensstil, intensivierte Kontrolluntersuchungen, prophylaktische Chirurgie

Wolfgang Gatzemeier



Breast Unit **HUMANITAS**
CANCER CENTER Milan, Italy

Brustkrebsinzidenz in Italien



In Südtirol erkrankten jedes Jahr fast 400 Frauen an Brustkrebs.

Risikofaktoren für Brustkrebs

Nicht modifizierbare Risikofaktoren

- **Höheres Alter**
- **Genetisches Risiko**
- **Familiäre Krebsanamnese**
- **Persönliche Brustanamnese**
 - Nicht-proliferative Läsionen
 - Proliferative Läsionen +/- Atypien
 - Hochrisikoläsionen (ADH, LIN)
 - Brustkrebs (DCIS, InvBC)
- **Brustdichte**
- **Thoraxbestrahlung**
- **Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens**
 - frühe Menarche, späte Menopause, mütterl. SS-Faktoren (z.B. Präeklampsie (Risikored.), Gestationsdiabetes und geringe phys. Aktivität während der SS (Risikoerhöhung))

Sozial definierte Risikofaktoren

Geringe Geburtenzahl

Höheres Alter bei erster Geburt

Risikofaktoren für Brustkrebs

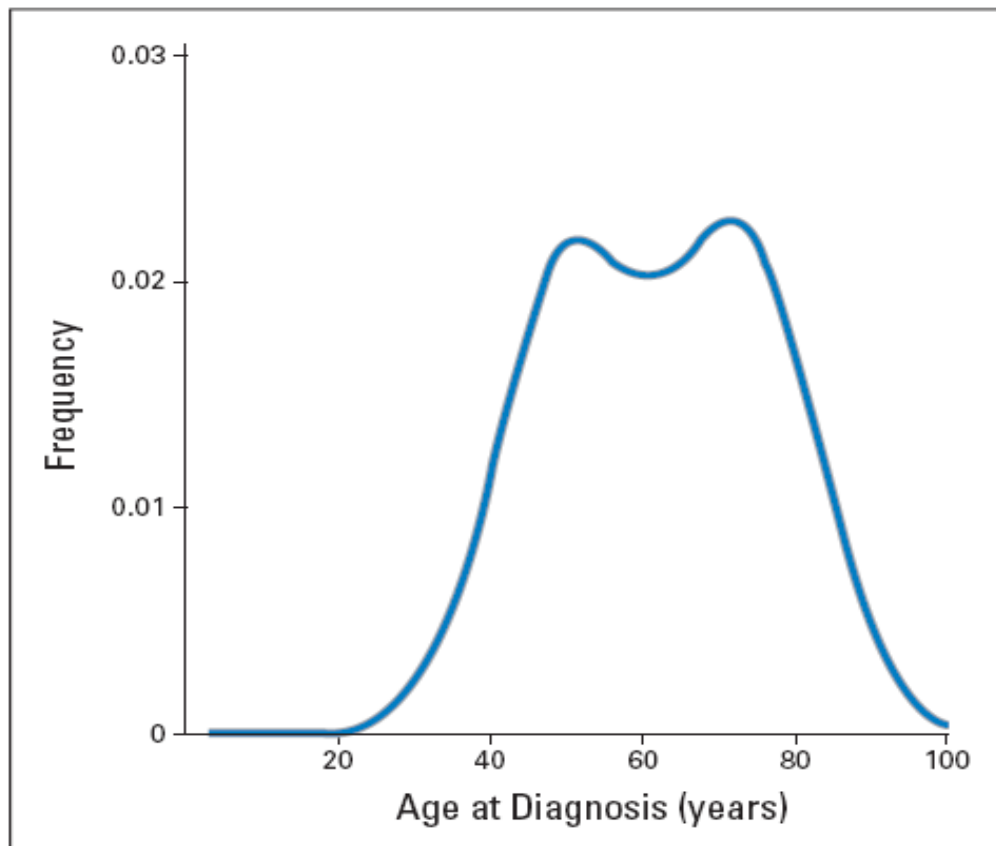
Modifizierbare Risikofaktoren

- Kein/kurzes Stillen
- BMI < 18,5 und > 25 und besonders > 40 (Adipositas)
- Typ II Diabetes mellitus
- Nahrungszusammensetzung, Vitamin-D-Mangel
- Hormontherapie
 - Aktueller oraler Kontrazeptivagebrauch
 - Hormontherapie (Östrogen/Gestagen- Kombination in der Postmenopause)
- Alkoholabusus
- Nikotin
- Schlafmangel (Nacht / Schichtarbeit)
- Verminderte körperliche Aktivität
- Chem. Noxen während der fetalen und frühkindl. Entwicklung
 - (DES, polyfluoroalkyl)

Das Alter ist ein wichtiger Risikofaktor

Je älter eine Frau ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie an Brustkrebs erkranken könnte.

Jährliche Brustkrebsinzidenz und
Altersverteilung



Alter	Jährliche Inzidenz /100 000 Frauen
<20	0.1
20-24	1.4
25-29	8.1
30-34	24.8
35-39	58.4
40-44	116.1
45-49	198.5

**Anstieg von BK bei prä-menopausal
Frauen in einigen Ländern.
(5.5% in US <40 J)**

Genetische Ursachen von Brustkrebs

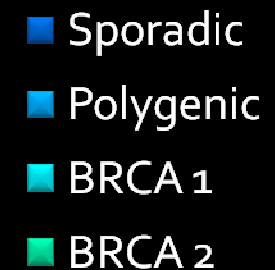
Etwa 20 - 25 % aller Frauen mit einem Mammakarzinom haben vermehrt Brustkrebsfälle in der Familie, was auf genetische Ursachen hinweisen kann.

5 - 10 % genetische Disposition (autosomal dominanter Erbgang)

Prädisponierenden Hochrisikogene
BRCA1 / BRCA2

Erkrankung rund 20 Jahre früher
lebenslanges Risiko von 50 - 80 % an einem Mammakarzinom
60 % an einem kontralateralen Mammakarzinom
10 - 40 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken

Kürzlich identifizierten Gene RAD51C und RAD51D scheinen die Risiken ähnlich hoch zu liegen wobei das Ovarialkarzinomrisiko höher als das Mammakarzinomrisiko sein könnte. Hier müssen daher noch weitere Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen abgewartet werden.



Relatives Risiko

Risk Factor	RR
BRCA1 Mutationsträgerin	8.0
1 Fall von BK in der Familie (1 Grades)	2.4
2 Fälle von BK in der Familie (1 Grades)	2.9
2 Fälle von BK in der Familie (1 Grades)	3.9
Atypische duktale Hyperplasie (Brustbiopsie)	4.3
Hormonsubstitutionstherapie über mehr als 5 Jahre	2.0
Späte Erstgeburt (>35)	1.3
Orale Kontrazeption	1.2
Übergewicht	2.0

Risikoabschätzung

- Gail Modell
- Manchester
- Claus Tabellen
- Tyrer Cuzick
- BRCA PRO
- Boudicea

Alle Systeme haben Vor – und Nachteile bei der Risikoberechnung

Riskokategorien

4 Risiko Stufen:

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| – Population Risk: | Lifetime risk 12% (1 woman in 8-10) |
| – Near population risk: | Lifetime risk less than 17% |
| – Moderate risk: | Lifetime risk 17-30% |
| – High risk: | Lifetime risk over 30% |
| • Definite gene carriers | Lifetime risk up to 80% |
| • Testing not available | Lifetime risk 30-40% |

Prävention durch Änderung von Lifestyle-faktoren: Ernährung

- **Mediterrane / gesunde > Westliche / ungesunde Nahrung**

Nahrungszusammensetzung

- **Fettreduzierte Nahrung**
- **Vitamine, Mineralien, Spurenelem.**
- **Vitamin-D-Substitution zur Prävention**
- **Gemüse / Obst**
- **Phytoöstrogene / Soja**
- **Ballaststoffreiche Ernährung**

World
Cancer
Research Fund



American
Institute for
Cancer Research

ZUSAMMENFASSUNG

**Ernährung, körperliche
Aktivität und
Krebsprävention:**
Eine globale Perspektive

EMPFEHLUNG 1

KÖRPERFETTMASSE

Es wird empfohlen, so schlank wie möglich zu bleiben, und zwar innerhalb des normalen Körpergewichtsbereichs¹

ZIELE FÜR DIE GESUNDHEIT DER BEVÖLKERUNG

Der durchschnittliche Körpermassenindex (BMI) sollte zwischen 21 und 23 liegen, abhängig vom normalen Körpergewichtsbereich für unterschiedliche Bevölkerungsgruppen^{2, 4}

Der Anteil an Übergewichtigen oder Adipösen in der Bevölkerung sollte den derzeit bestehenden Wert nicht überschreiten; der Anteil sollte innerhalb der kommenden 10 Jahre möglichst rückläufig sein

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNGEN

Das Körpergewicht sollte während der Kindheit und im Jugendalter im unteren Bereich des normalen BMI für 21-Jährige liegen³

Das Körpergewicht sollte ab dem 21. Lebensjahr innerhalb des normalen Bereichs liegen

Eine Zunahme des Körpergewichts und des Bauchumfangs ist im Erwachsenenalter zu vermeiden

1 „Normaler Körpergewichtsbereich“ bezieht sich auf entsprechende von Regierungsbehörden oder von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebene Werte.

2 Damit soll der Anteil der Bevölkerung, der außerhalb des Normalbereichs liegt, verkleinert werden.

3 Die Entwicklung von Körpergewicht und -größe während der Kindheit sollte zu einem BMI am unteren Ende des Normalbereichs im Erwachsenenalter führen (siehe entsprechende Referenztabellen der „International Obesity Task Force“).

4 Siehe Anmerkung 1, Seite 15.

Prävention durch Änderung von Lifestyle-faktoren: Gewicht

- **Einhaltung Normalgewicht**
(BMI 18,5 – 25 kg/m²)
 - Prämenopausal
 - Postmenopausal



BMI = Body Mass Index

Gewicht / Größe m²

Kg 70/ (1.74 x 1.74) = 23,1

Optimaler BMI

18, 5 - 24,9

**Bauchumfang
80 cm**



EMPFEHLUNG 5

LEBENSMITTEL TIERISCHER HERKUNFT

Es wird empfohlen, den Verzehr von rotem Fleisch¹ zu begrenzen und den Verzehr von verarbeitetem Fleisch² zu vermeiden

ZIEL FÜR DIE GESUNDHEIT DER BEVÖLKERUNG

Der durchschnittliche Verzehr von rotem Fleisch¹ sollte nicht mehr als 300 g pro Woche betragen; davon sollte sehr wenig, wenn überhaupt, verarbeitet sein^{2, 3}

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNG

Menschen, die regelmäßig Fleisch verzehren, sollten nicht mehr als 500 g pro Woche essen; davon sollte sehr wenig, wenn überhaupt, verarbeitet sein³



EMPFEHLUNG 3

LEBENSMITTEL UND GETRÄNKE, DIE EINE KÖRPERGEWICHTSZUNAHME FÖRDERN

Der Verzehr energiedichter Lebensmittel¹ sollte begrenzt werden

Zuckerhaltige Getränke² sind zu vermeiden

ZIELE FÜR DIE GESUNDHEIT DER BEVÖLKERUNG

Die durchschnittliche Energiedichte der Kost³ sollte auf einen Wert von (etwa) 125 kcal pro 100 g gesenkt werden

Der durchschnittliche Verzehr von süßen Getränken in der Bevölkerung sollte alle 10 Jahre halbiert werden

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNGEN

Es wird empfohlen, energiedichte Lebensmittel nur selten zu verzehren^{1, 4}

Zuckerhaltige Getränke sind zu vermeiden²

„Fast Food“⁵ sollte, wenn überhaupt, nur selten verzehrt werden



- 1 Energiedichte Lebensmittel werden in diesem Zusammenhang mit einem Energiegehalt von mehr als 225 kcal pro 100 g definiert.
- 2 Prinzipiell bezieht sich der Begriff „zuckerhaltige Getränke“ auf Getränke, denen Zucker zugesetzt wird. Fruchtsäfte sollten auch nur begrenzt konsumiert werden.
- 3 Getränke sind hier nicht eingeschlossen.
- 4 Der Verzehr energiedichter Lebensmittel sollte begrenzt werden (siehe auch Empfehlung 4). Für relativ unverarbeitete, energiedichte Lebensmittel, wie Nüsse und Samen, konnte nicht nachgewiesen werden, dass sie zur Gewichtszunahme beitragen, wenn sie als Teil der üblichen Kost verzehrt werden. Nüsse und Samen sowie viele Pflanzenöle sind wichtige Nährstofflieferanten.
- 5 Der Begriff „Fast Food“ bezieht sich auf schnell verfügbare Lebensmittel, die meist stark verarbeitet und energiedicht sind sowie häufiger und in großen Portionen verzehrt werden.

EMPFEHLUNG 4

PFLANZLICHE LEBENSMITTEL

Es wird empfohlen, überwiegend pflanzliche Lebensmittel zu verzehren

ZIELE FÜR DIE GESUNDHEIT DER BEVÖLKERUNG

Der durchschnittliche Verzehr von nicht stärkehaltigem¹ Gemüse und von Obst sollte mindestens 600 g pro Tag² betragen⁵

Relativ unverarbeitete Getreide wie Vollkornbrot und Hülsenfrüchte sowie weitere Lebensmittel, die eine natürliche Ballaststoffquelle darstellen, sollten in der Durchschnittsbevölkerung zu einem Verzehr von mindestens 25 g Ballaststoffen pro Tag beitragen⁶

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNGEN

Es wird empfohlen, mindestens fünf Portionen (mindestens 400 g) von verschiedenem² nicht stärkehaltigem Gemüse und von Obst pro Tag zu verzehren⁵

Relativ unverarbeitetes Getreide und/oder Hülsenfrüchte sollten zu jeder Mahlzeit³ gegessen werden

Der Verzehr von stark verarbeiteten, stärkehaltigen Lebensmitteln sollte begrenzt werden

Menschen, die stärkehaltige Knollenfrüchte⁴ als Grundnahrungsmittel verzehren, sollten sicherstellen, dass sie ausreichend nicht stärkehaltiges Gemüse und Obst sowie Hülsenfrüchte verzehren

1 Diese bestehen vorzugsweise aus einer Vielzahl von unterschiedlichen nicht stärkehaltigem Gemüse und Obst verschiedener Farben, einschließlich rot, grün, gelb, weiß, lila und orange, inklusive Tomatenprodukte und Lauchgewächse, wie Knoblauch.

2 Relativ unverarbeitetes Getreide und Hülsenfrüchte sollten im Durchschnitt mindestens 25 g Ballaststoffe pro Tag liefern.

3 Diese Lebensmittel haben eine niedrige Energiedichte und fördern damit ein normales Körpergewicht.

4 Dieses trifft beispielsweise für Bevölkerungsgruppen in Afrika, Lateinamerika, Asien und im Pazifik zu.

5 Siehe Anmerkung 2, Seite 15.

6 Siehe Anmerkung 3, Seite 15.



SPEZIELLE EMPFEHLUNG 2

KREBSBETROFFENE¹

Es gelten die Empfehlungen zur Krebsprävention²

EMPFEHLUNGEN

Krebsbetroffene³ sollten von ausgebildeten Ernährungsfachkräften betreut werden

Wenn möglich (und wenn es keine andersartigen Empfehlungen gibt), sollten die Empfehlungen für Ernährung, gesundes Körpergewicht und körperliche Aktivität eingehalten werden²

- 1 Krebsbetroffene (Krebsüberlebende) sind Menschen mit bestehender oder vorangegangener Krebserkrankung.
- 2 Diese Empfehlung gilt nicht für Menschen, die sich in aktueller Therapie befinden; diese sollten sich an die im Text genannten Ausführungen halten.
- 3 Dieses schließt alle krebsbetroffenen Menschen vor, während und nach aktiver Behandlung ein.

Prävention durch Änderung von Lifestylefaktoren: Körperliche Aktivität

- **Körperliche Aktivität**

EMPFEHLUNG 2

KÖRPERLICHE AKTIVITÄT

**Körperliche Aktivität sollte ein Teil
des täglichen Lebens sein**

ZIELE FÜR DIE GESUNDHEIT DER BEVÖLKERUNG

Der Anteil der bewegungsarm¹ lebenden Bevölkerung sollte
alle 10 Jahre halbiert werden

Der durchschnittliche körperliche Aktivitätsgrad (PAL)¹ sollte
über 1,6 liegen

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNGEN

Es wird empfohlen, mindestens 30 Minuten pro Tag moderat
körperlich aktiv zu sein, vergleichbar mit schnellem Gehen²

Für eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit sollten 60
Minuten moderate oder 30 Minuten intensive körperliche
Aktivität angestrebt werden^{2, 3}

Sitzende Aktivitäten wie Fernsehen sollten begrenzt werden

1 Der Begriff „bewegungsarm“ bezieht sich auf PAL-Werte von 1,4 oder weniger. Der PAL (physical activity level) stellt den durchschnittlichen täglichen Energiebedarf für körperliche Aktivität als Mehrfaches des Grundumsatzes dar.

2 Diese körperliche Aktivität kann den Aktivitäten im Beruf, beim Weg zur Arbeit, im Haushalt oder in der Freizeit zugerechnet werden.

3 Körperliche Aktivität von längerer Dauer oder höherer Intensität ist effektiver.

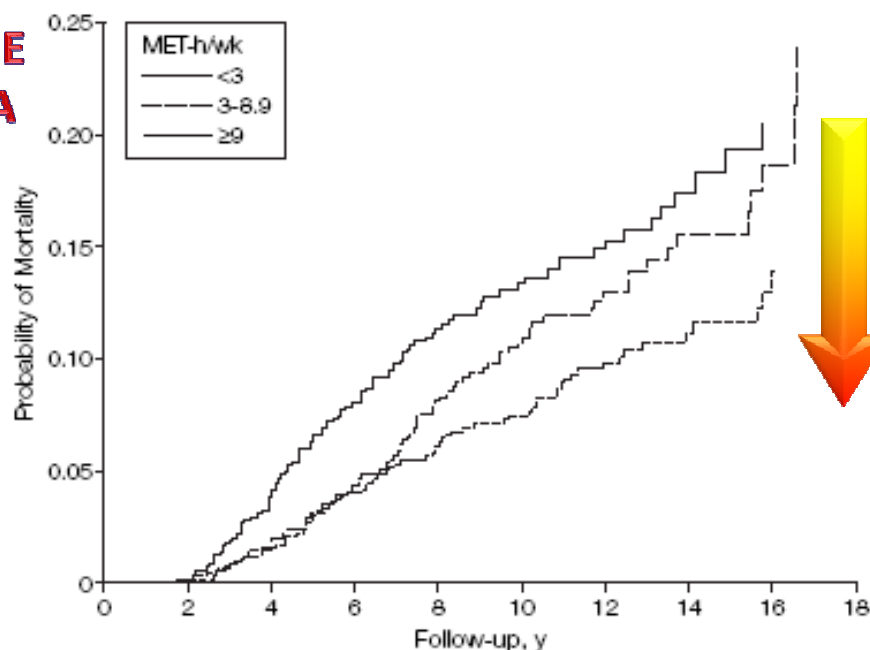
Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis

Michelle D. Holmes, MD, DrPH

Fare esercizio fisico riduce il rischio di mortalità in donne con diagnosi di tumore al seno

Figure. Kaplan-Meier Survival Curves

**PREVENZIONE
SECONDARIA**



No. at Risk		Physical Activity, MET-h/wk								
		<3	3-8.9	≥9	<3	3-8.9	≥9	<3	3-8.9	≥9
		959	882	1166	957	862	1166	809	767	1066
		573	569	773	407	489	692	286	372	449
		222	184	290	83	84	164	43	31	86

MET indicates metabolic equivalent task.



ESERCIZIO AEROBICO

30 minuti di attività aerobica moderata, preferibilmente tutti i giorni della settimana, oppure 20 minuti di attività aerobica intensa 3 volte alla settimana. Particolarmente utile la combinazione tra attività moderata e vigorosa

Esercizio di forza: 2 volte/settimana a intensità moderata

Nelson ME et al. Circulation 2007

ACSM's Guidelines for Exercise e prescription 2006

ACSM's Exercise is Medicine. A clinician's guide to exercise prescription 2009

Consumo energetico $\cong$
1000 Kcal/settimana

rischio di mortalità
per tutte le cause
ridotto del 20-30%



Lifestylefaktoren: Hormontherapie in der Postmenopause

- **Vermeidung von Hormontherapie in der Postmenopause**

Prävention durch Änderung von Lifestylefaktoren: Orale Kontrazeption (OC)

- Insgesamt erhöht die OC das Risiko für Mamakarzinom nicht
- Risiko für Mammakarzinom ...
 - ...erhöht bei OC-Langzeiteinnahme mit Beginn in jungem Alter vor der ersten FFTP (*Beachte: sehr niedrige Inzidenz*)
 - ...leicht erhöht unter OC-Einnahme (Effekt verschwindet 5-10 Jahre nach Ende OC)
 - ... nicht abhängig vom Typ der OC (Komposition)
 - ... nicht erhöht bei familiärem Risiko
 - ... möglicherweise leicht erhöht bei BRCA1/2 Mutation-Carriers (bei gleichzeitiger Risikoreduktion für das Ovarialkarzinom)

FFTP = erste ausgetragene Schwangerschaft

High Risk Women

Definition von Frauen mit hohem Erkrankungsrisiko

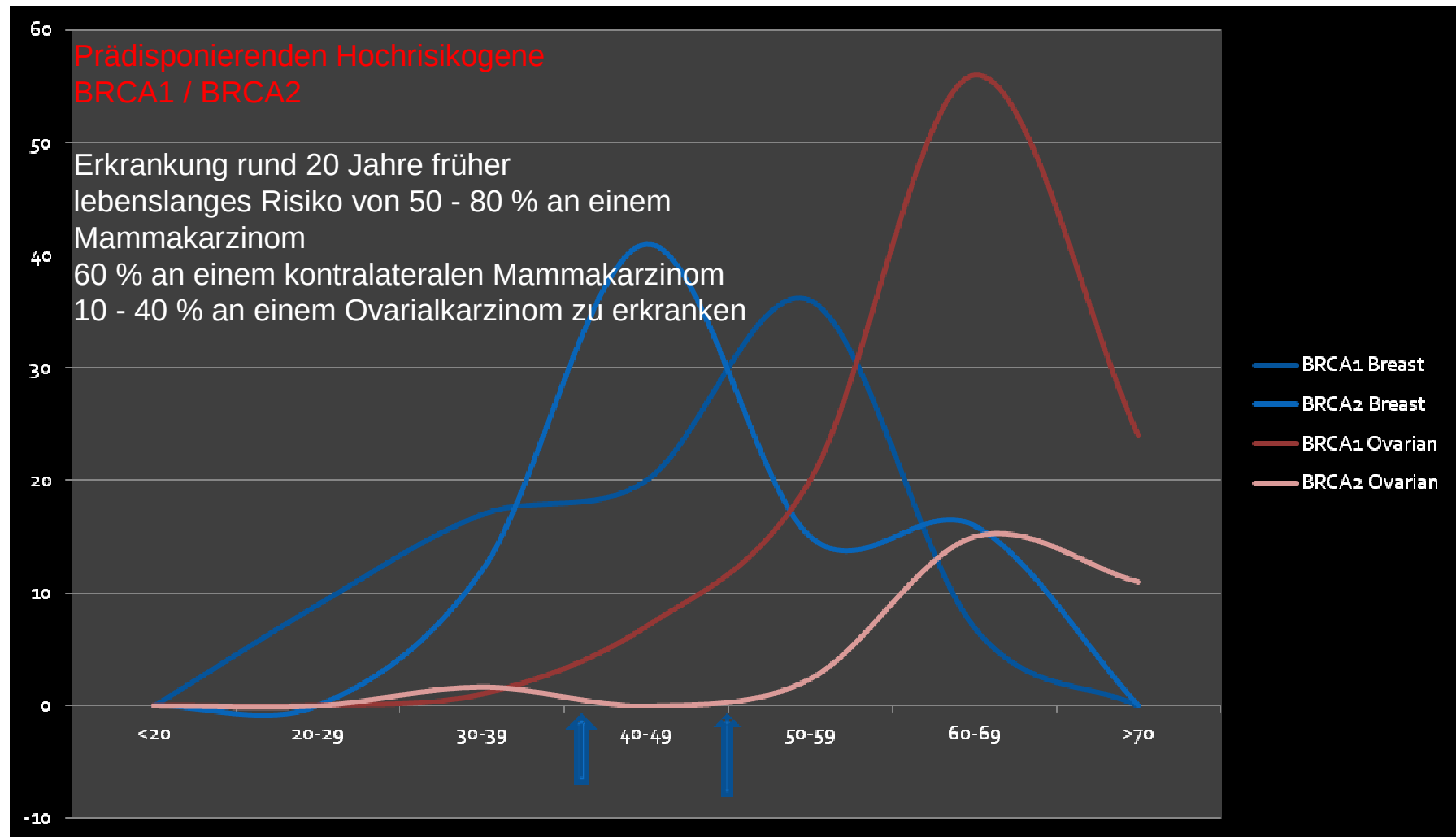
- Mutation in den Genen BRCA1, BRCA2 oder RAD51C

Wer sollte auf Mutationen in den Genen **BRCA1** und **BRCA2** getestet werden?

Familien mit (je aus einer Familienseite) *

- mindestens drei an **Brustkrebs** erkrankten Frauen unabh. vom Alter
- mindestens zwei an **Brustkrebs** erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51 Lebensjahr (LJ) erkrankt ist
- mindestens einer **Brust-** und einer an **Eierstockkrebs** erkrankten Frau
- mindestens einer an **Brust-** und **Eierstockkrebs** erkrankten Frau
- mindestens zwei an **Eierstockkrebs** erkrankten Frauen
- mindestens einer an beidseitigem **Brustkrebs** erkrankten Frau mit einem Ersterkrankungsalter vor dem 51. LJ
- mindestens eine an **Brustkrebs** erkrankte Frau vor dem 36. LJ
- mindestens ein an **Brustkrebs** erkrankter Mann und mindestens ein/e weitere/r Erkrankte/r an **Brust-** oder **Eierstockkrebs**

EMBRACE Study

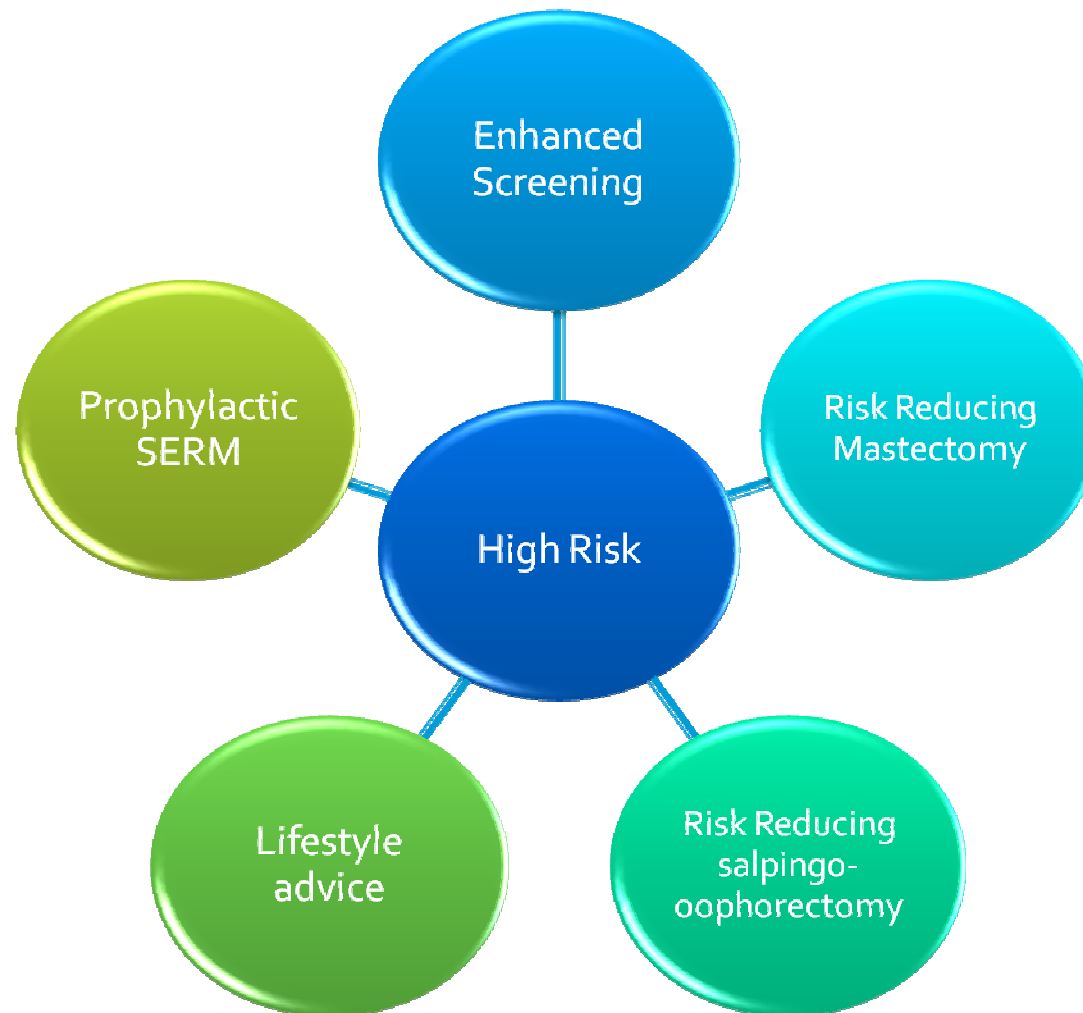


Incidence per 1000 women years in 1500 women with gene mutations. EMBRACE Study Group, JNCI 2013

Allgemeine Prinzipien in der Prävention

- **Frauen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs sind Ratsuchende und nicht Patientinnen**
- **Dem Angebot präventiver Maßnahmen geht eine umfassende und ausführliche Beratung mit Nutzen/Risikoabwägung voraus.**
- **Das Nichtschadensprinzip steht dabei im Vordergrund (*Primum nil nocere*)**

High Risk Management



Multimodales Früherkennungsprogramm bei hohem Risiko*

➤ Zum Nachweis früher Tumorstadien

➤ Ärztliche Tastuntersuchung	≥25 Jahre	halbjährlich
➤ Ultraschall	≥25 Jahre	halbjährlich
➤ Mammographie	≥30 Jahre	jährlich
➤ Kernspintomographie	≥25 Jahre	jährlich

➤ Zur Mortalitätsreduktion

Medikamentöse Prävention für Frauen mit erhöhtem Risiko

- **Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre**
Reduktion des invasiven MaCa, DCIS und LN
- **Raloxifen für postmenopausale Frauen**
Reduktion des invasiven MaCa
- **Aromatasehemmer für postmenopausale Frauen**
 - **Exemestan**

Chemopräventive Therapien sollten nur nach individueller und umfassender Beratung angeboten werden. Der Nutzen hängt vom Risikostatus, Alter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen ab.

***Risiko definiert wie in der NSABP P1-Studie (1.66% in 5 Jahren)**

Chirurgische Prävention bei gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen

- **Prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (PBSO)**
 - Reduziert die **Brustkrebsinzidenz** und -mortalität
 - Reduziert die **Eierstockkrebsinzidenz** und -mortalität
 - Reduziert die **Gesamtmortalität**
- **Prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM)**
 - Reduziert die **Brustkrebsinzidenz** und -mortalität

Die PBSO wird nach Abschluss der Familienplanung empfohlen

Die Ablate nach PBM zeigen eine erhöhte Rate an prämaligen Läsionen

Chirurgische Prävention bei gesunden BRCA1/2 Mutationsträgerinnen

Prophylaktische beidseitige Mastektomie (PBM) und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO)

PBM: ↓ Risiko für eine Brustkrebserkrankung um über 95 % und in der Folge die brustkrebspezifische Letalität um 90 %
(Cochrane: Lostumbo, L et al. 2010; Domchek, SM et al. 2010; Meijers-Heijboer, H et al. 2001; Rebbeck, TR et al. 2004).

PBSO ↓ Ovarialkarzinomrisiko um 97 %. Zusätzlich wird durch diesen prophylaktischen Eingriff das Brustkrebsrisiko um 50 % (Kauff, ND et al. 2008) und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30–50 % gesenkt (Metcalf, K et al. 2004).

75 %ige Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden (Domchek, SM et al. 2006; Domchek, SM et al. 2010).

Interdisziplinäres Brust-Team Humanitas

