

## Brustkrebs - Risikofaktoren

Dienstag 6. Februar 2007

Dr. med. Jürg Eichhorn | [www.ever.ch](http://www.ever.ch)  
9100 Herisau

- 1 Übersicht
- 2 Ernährung
- 3 Fettkonsum
- 4 Übergewicht
- 5 Fleisch
- 6 Obst und Gemüse
- 7 Alkohol
- 8 Rauchen
- 9 Bewegung
- 10 Hormone
- 11 Stress
- 12 Genetik

## Übersicht

Relatives Risiko* > 1.1 - 2.0		
Sozioökonomischer Status	Hoch	Niedrig
Ehestatus	Niemals verheiratet	Immer verheiratet
Wohnort	Städtisch	Ländlich
Wohnort in Europa	Norden	Süden
Rasse/Ethnische Zugehörigkeit	Weiss	Südeuropä./Asiatinnen
Religion	Jüdisch	7-d-Adventisten
Eierstockentfernung vor d. 40. LJ	Nein	Ja
Kinderlosigkeit	Ja	Nein
Alter bei 1. ausgetragener Schwangerschaft	Über 30. Lj.	Unter 20. Lj.
Alter bei Menarche	11 Jahre od. jünger	15 Jahre od. älter
Alter bei Menopause	55 Jahre od. älter	45 J. od. jünger
Krebsvorgeschichte: Eierstock, Endometrium	Ja	Nein
Gewicht: Brustkrebs <i>nach</i> dem 50. LJ.	Übergewicht	Schlank

\* im Verhältnis zur angegebenen Vergleichsgruppe

### Fazit

- ◆ Konzentration und Dauer der Einwirkungen der weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene) auf die Brustdrüsenzellen (Alter bei erster Periode, Schwangerschaften, Stillzeiten, Alter bei Eintritt der Wechseljahre, Hormonersatztherapie) sind bestimmende Einflussfaktoren für das Auftreten von Brustkrebs.
- ◆ Lebensstilfaktoren beeinflussen das Brustkrebsrisiko weltweit um den Faktor 5 - 10.

## Übersicht

- » Proliferative Mastopathie (gutartige Vermehrung der Drüsenläppchen)
- » BRCA Mutationen
- » Fettreiche Nahrung - Übergewicht
- » Exposition durch ionisierende Strahlung
- » Tabak- und Alkoholgenuss
- » Langfristige Einnahme weiblicher Sexualhormone (Östrogene)
- » Keine Schwangerschaften – Kinderlosigkeit
- » Erstgeburt nach dem 35. Lebensjahr
- » Frühe Menarche, späte Menopause
- » Familiäre Brustkrebsvorgeschichte
- » Exposition durch ionisierende Strahlung

## Übersicht

- » Familiäres Vorkommen von Brustkrebs / genetische Faktoren
- » Frühe erste Regelblutung (vor etwa 12. Lebensjahr)
- » Später Eintritte der Wechseljahre (nach etwa 55. Lebensjahr)
- » Erstes Kind nach dem 30. Lebensjahr
- » Erhöhte Brustgewebedichte, bestimmte Formen gutartiger Brusterkrankungen
- » Früherer Bestrahlungstherapie im Bereich der oberen Körperhälfte (z. B. wg. Krebserkrankungen)
- » Regelmässiger Konsum von Alkohol
- » Mehrjährige Anwendung von Hormontherapie in den Wechseljahren, insbesondere Östrogene und Gelbkörperhormone

Quelle: Informationsmaterial für Frauen, NIH, 2002

## Übersicht

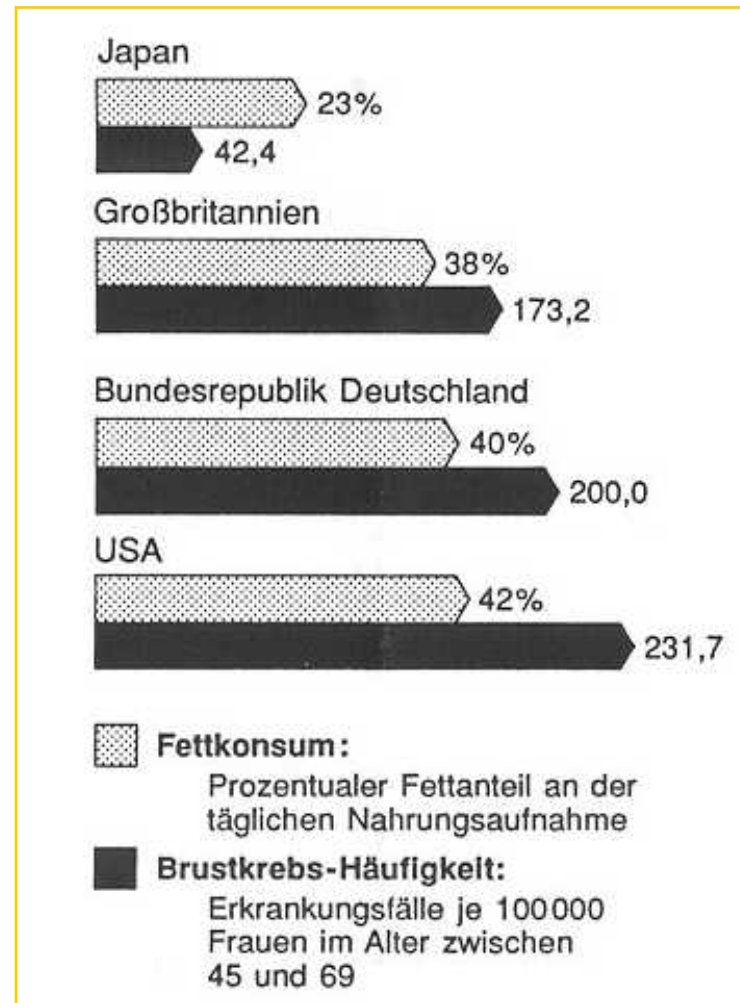
- » Hormonelle Kontrazeption: Risiko nur wenn kürzer als 15 Jahre zurückliegend (OR 1,3)
- » Hormonelle Substitution: Risiko nur wenn kürzer als 10 Jahre zurückliegend (OR 1,5)
- » POPs? Persistent Organic Pollutants wie DDT/DDE, PCBs, chlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane: Keine gesicherten Erkenntnisse, die meisten Studien ergaben keinen Zusammenhang
- » Dagegen Schutzeffekt bei Lungenkrebs: OR 0,69 bei Einnahme von Kontrazeptiva, OR 0,59 bei > 7 Jahre Substitutionstherapie (HRT)
  
- » An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving K.G. McGrath  
Eur.J.Cancer Prev. (2003) 12:479-85

## Faktor Ernährung

- » 30 % aller Krebserkrankungen bei Frauen und Männern in den entwickelten Ländern sind durch Fehlernährung bedingt
- » Ernährungsbedingte Faktoren und anderer Faktoren der persönlichen Lebensführung sind von relativ größerer Bedeutung als genetische Veranlagung

## Faktor Fettkonsum

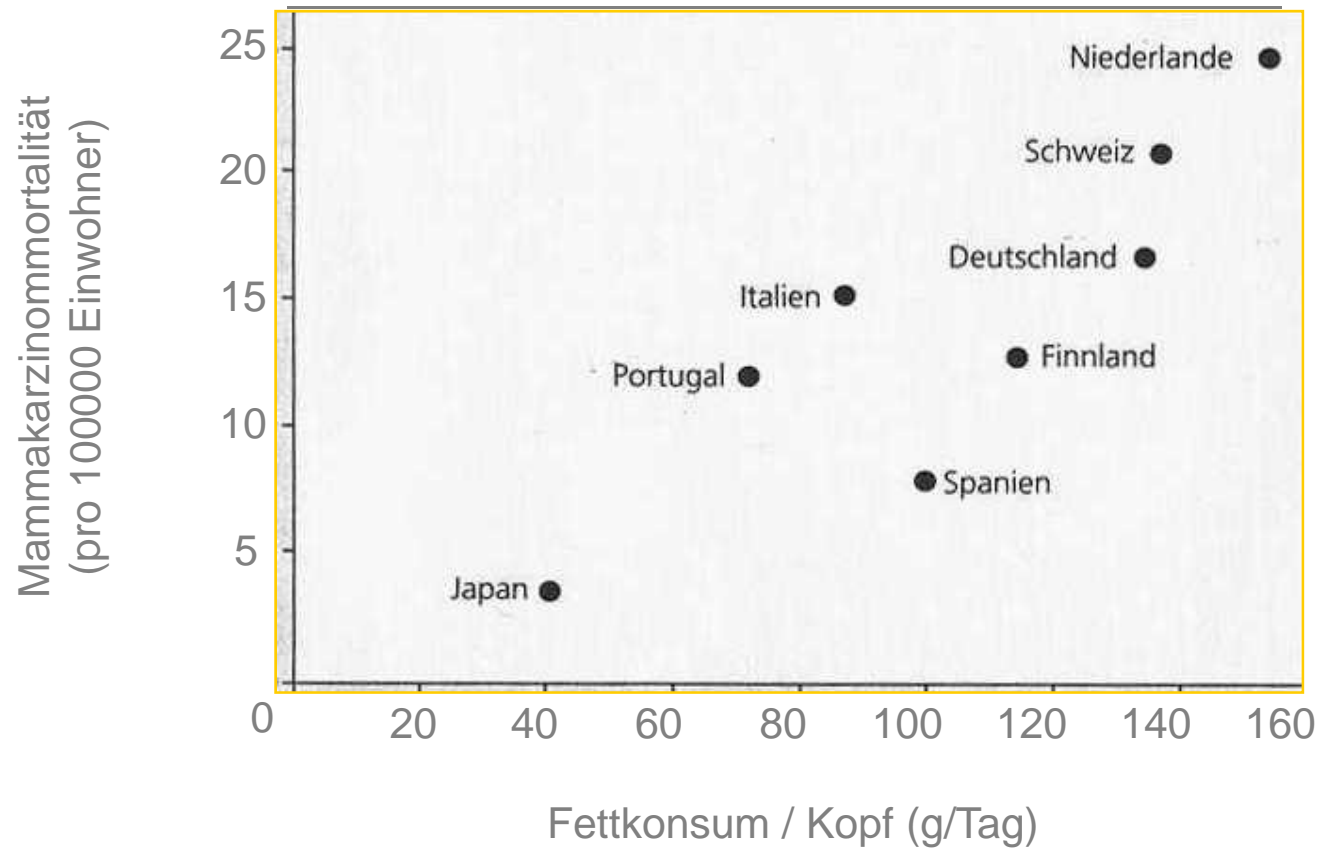
- » Häufigkeit der Erkrankung an Brustkrebs in Abhängigkeit vom Fettkonsum



Harris et al., 1994



## Faktor Fettkonsum



Harris et al., 1994

## Faktor Übergewicht

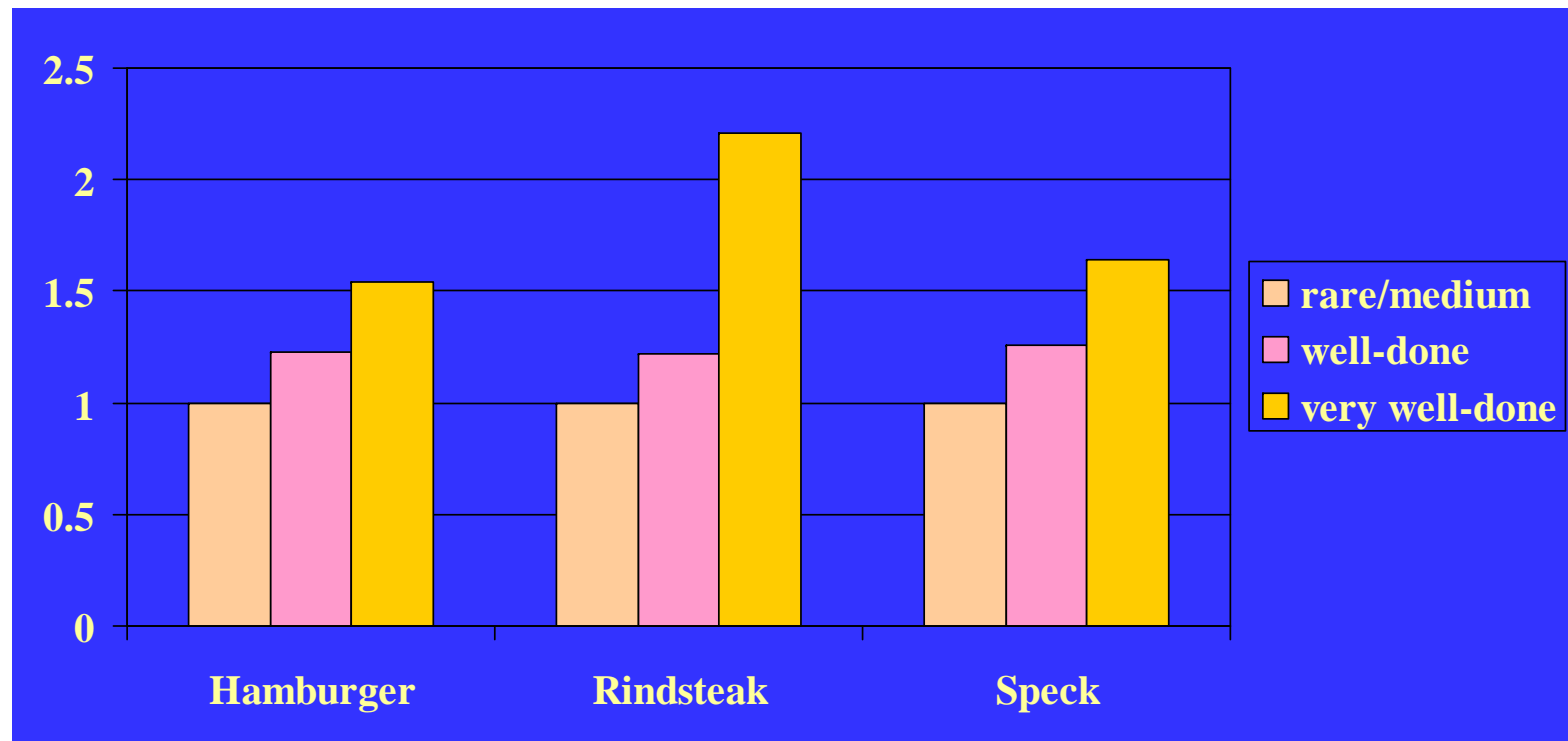
- » Brustkrebsrisiko grösser bei älteren Frauen jenseits der Wechseljahre verglichen mit jüngeren Frauen
- » Anhaltende Stoffwechselveränderungen (Zucker-, Hormonstoffwechsel) mit Begünstigung auch der Entstehung von Diabetes und Herz-Kreislauferkrankungen
- » Präventionsmöglichkeit: Vermeidung eines Body Mass Index über 25 (Körpergewicht in kg / Größe in m<sup>2</sup>) plus regelmässige körperliche Bewegung
- » Erhöhtes Körpergewicht bei jüngeren Frauen ist eher protektiv, aber *nicht* bei älteren Frauen
- » Gewichtszunahme mit zunehmendem Lebensalter, insbesondere in der oberen Körperhälfte, ist mit erhöhtem Risiko verbunden
- » Gewichtsabnahme bei älteren Frauen wirkt protektiv

Bianchini F et al, Lancet Oncol 2002; 3: 565 – 74, Vainio H et al IARC, 2002

### Faktor Fleisch

- » Rindfleisch / Schweinefleisch – „rotes Fleisch“ verglichen mit Geflügel / Huhn, Ente „weisses Fleisch“ ist nicht „besser“; die Zubereitungsart ist relevant für das Krebsrisiko
- » KEIN Beleg in epidemiologischen Studien, daß bestimmte Öle mit hohem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren – Oliven-, Fischöle – protektiv sind

## Faktor Fleisch: Zubereitung – relatives Risiko

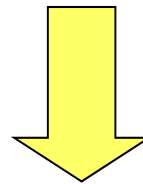


Zheng W et al. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1724 - 9

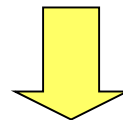
## Faktor Fleisch: Zubereitung – relatives Risiko

Entstehung unerwünschter Heterozyklische Amine  
in gut gekochtem und gebräuntem Fleisch  
bei Frauen nach den Wechseljahren

BIOAKTIVIERUNG



DNA-Addukte



Mutationen

Enzymsysteme:

- Cytochrom P450 1A2
- N-Acetyltransferase

### Faktor Obst und Gemüse

- » Bei europäischen Frauen konnte keine Verminderung des Brustkrebsrisikos durch eine Obst und Gemüse überdurchschnittlich enthaltende Ernährung gezeigt werden
- » **Vitamin A, B, E, Spurenelemente (Selen):**  
Keine Verminderung des Brustkrebsrisikos

Smith-Warner SA et al 1999; 57: 201 - 14

### Faktor Alkohol

- » Regelmässiger Alkoholkonsum steigert dosisabhängig das Brustkrebsrisiko
- » Eine unbedenkliche Tagesmenge kann nicht definiert werden

Smith-Warner SA et al, JAMA 1998; 279: 535 - 40

## Faktor Alkohol

- » Regelmässiger Alkoholkonsum steigert dosisabhängig das Brustkrebsrisiko
- » Eine unbedenkliche Tagesmenge kann nicht definiert werden

Smith-Warner SA et al, JAMA 1998; 279: 535 - 40

- » Aber: Nach Langenecker steigendes Risiko mit steigendem Konsum

<u>Alkohol g/Tag</u>	<u>Relatives Risiko</u>
6	1,2
12	1,4
24	1,7
36	2,0

Langnecker et al., 1988



## Faktor Rauchen

- » Hinweise auf erhöhte Brustkrebsrisiko
- » bei jüngeren Frauen bei Rauchen grösserer Mengen (> 40 Zigaretten / Tag) über viele Jahre

Welp EA et al, Scand J Work Environ Health 1998; 24: 3 - 7

## Faktor Bewegung

- » Regelmässiger Sport wie z. B. „walking“ für  $\geq 1.5$  Stunden / Woche reduziert das Brustkrebsrisiko, auch für in situ Karzinome, sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Frauen
- » 3 Stunden Sport wöchentlich reduzieren das Brustkrebsrisiko um 30% Bernstein et al. 1994
- » Eindeutiger vorbeugender Effekt nur bei

Brustkrebs (-20-30%)

Dickdarmkrebs (-10-50!%) Klinikum Freising

- » Hypothese: Verminderung der Verfügbarkeit von Östrogenen  
Zyklusverlängerung, Zyklusstörungen  
Höheres Menarchealter
- » Erhöhte Insulinsensitivität

Meta-Analyse: Thune I & Furberg Med Sci Sports Exerc 2001; 33: S530 – S550  
Nurses' Health Studie: Rockhill B et al Arch Int Med 1999; 159: 2290 – 6  
Women's Health Initiative : McTiernan A et al JAMA 2003; 290: 1331 - 6

### An Brustkrebs erkranken 50 - 70 Jährige

- » ohne Hormonersatztherapie: **63** Frauen von 1.000
- » mit Östrogen: nach 5 Jahren: **1,5** Frauen pro 1.000 mehr  
nach 10 Jahren: **5** Frauen pro 1.000 mehr
- » mit Östrogen + Gestagen:  
nach 5 Jahren: **6** Frauen pro 1.000 mehr  
nach 10 Jahren: **19** Frauen pro 1.000 mehr

## Hormonersatztherapie (HRT)

- » 16`608 Frauen / 40 Zentren, 2/3 der Frauen über 60 Jahre
- » Vergleich:  
Keine Hormonersatztherapie gegen Hormonersatztherapie

Abbruchsgrund in der Gruppe mit Hormonersatztherapie:

26 % Brustkrebs ↑  
29 % coronare Herzkrankheit ↑  
41 % Schlaganfall ↑

- » Risikoerhöhung gesamt 29 %

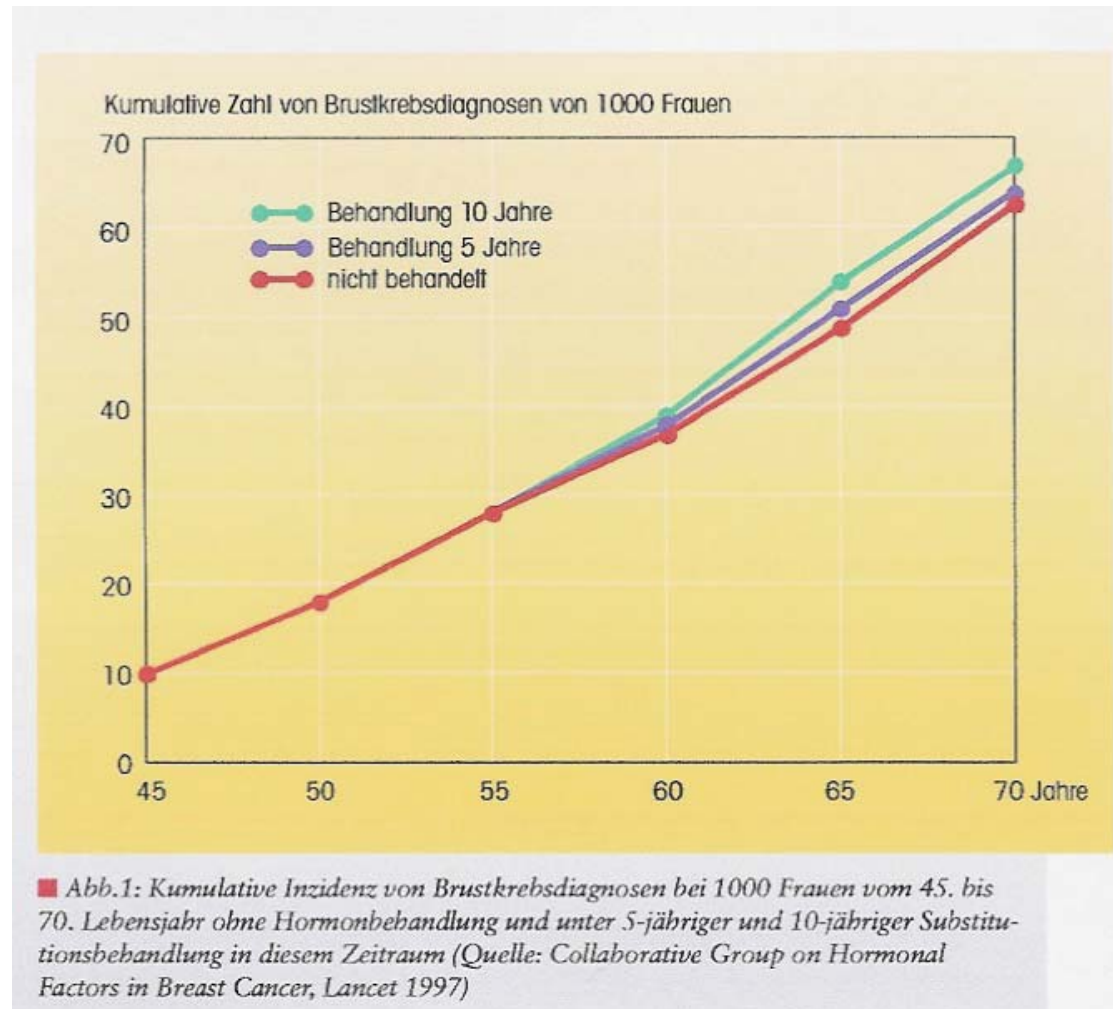
## Hormonersatztherapie (HRT)

» Aufgrund der derzeit vorliegenden Ergebnisse pro 10000 Frauen und Jahr:

Risiken: + 7 Frauen: Brustkrebs  
+ 8 Frauen: coronare Herzkrankheit  
+ 18 Frauen: venöse Thrombosen, davon 8 Lungenembolien

» Vorteile: - 6 Frauen: colorektales Karzinom  
- 5 Frauen: Hüftfrakturen

## Brustkrebserkrankungen



## Faktor Hormone

- » Anstieg des Brustkrebsrisiko mit der Dauer der Anwendung von Hormonen, insbesondere Kombinationen von Östrogenen und Gelbkörperhormonen
- » Hormonelle Kontrazeption: Risiko nur wenn kürzer als 15 Jahre zurückliegend (OR 1,3)
- » Hormonelle Substitution: Risiko nur wenn kürzer als 10 Jahre zurückliegend (OR 1,5)

### Faktor Antibaby-Pille

- » Anstieg des relativen Risikos: RR 1.24 (1.15 – 1.33)
- » 10 Jahre nach Absetzen von Ocs Rückführung des RR auf 1.00

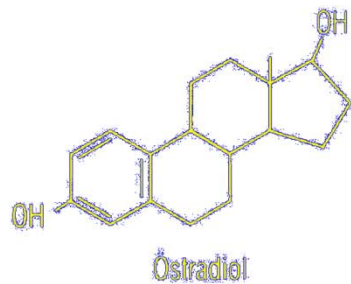
Meta-Analyse, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer , Lancet 1996; 347: 1713-27



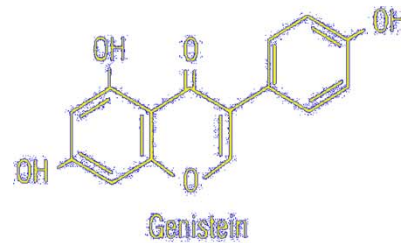
## Faktor Phytoöstrogene

» Phytoöstrogene = **SERM**

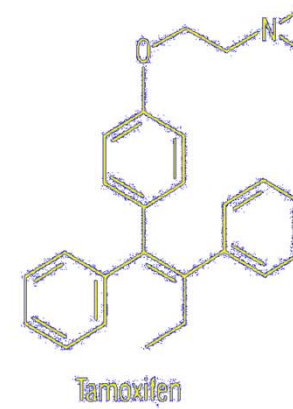
Östrogene



Phytoöstrogene



Antiöstrogene

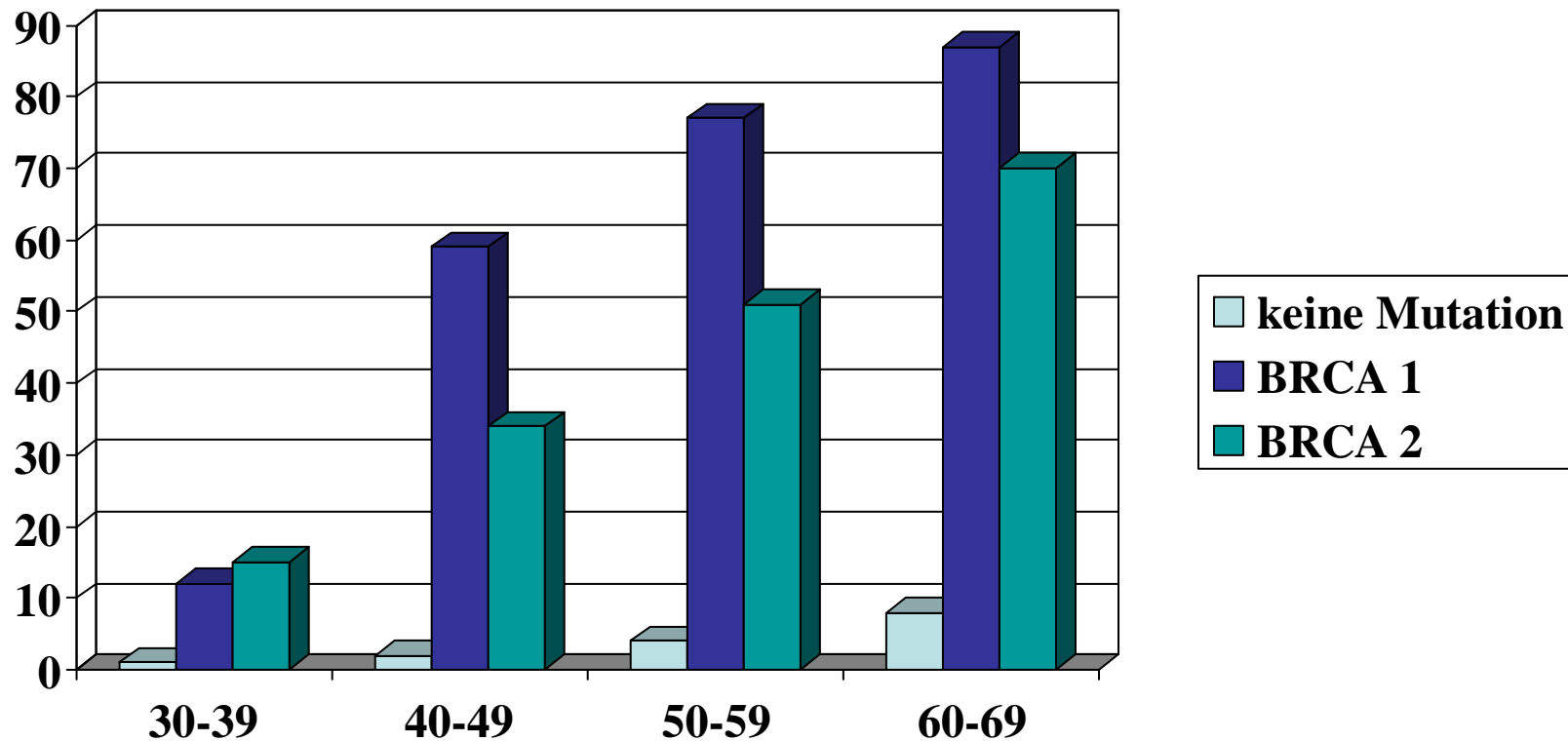


## Faktor Stress

- » Einfluss von einschneidenden Lebensereignissen
- » auf das Brustkrebsrisiko (z. B. chronische Krankheiten, Arbeitsplatzverlust, Scheidung) nicht nachweisbar

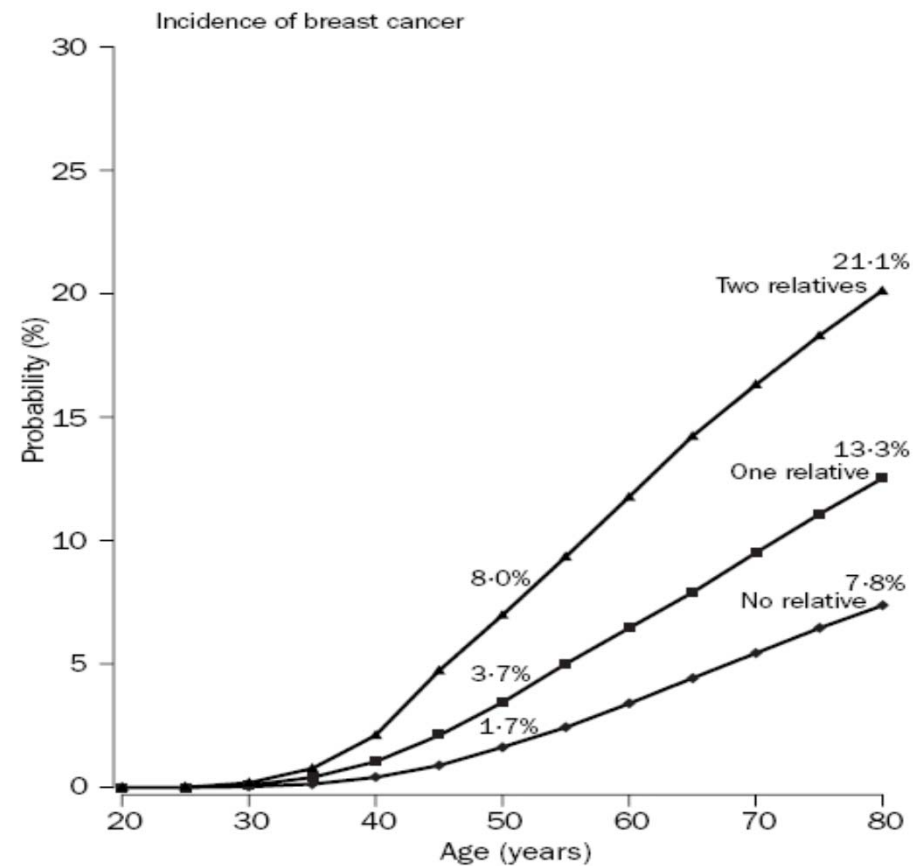
Nurses'Health Studie u. a. / Achat H et al Int J Epidemiol 2000; 29: 622 - 8

## Brustkrebsrisiko und BRCA-Gen Disposition



QF Prävention und Gesundheitsförderung WS 2005: Hense & Heindel

## Wahrscheinlichkeit im Leben an Brustkrebs zu erkranken, nach Anzahl der betroffenen Verwandten 1. Grades



QF Prävention und Gesundheitsförderung WS 2005: Hense & Heindel

Lancet 2001;358:1389

**BRCA1** Gens auf Chromosom 17q21

**BRCA2** Gen auf Chromosom 13q12-13

- » Nur 5% aller Brustkrebserkrankungen sind erblich bedingt. Sie treten familiär gehäuft auf
- » Bei unter 50 Jahre alten Patientinnen sind 25% erblich bedingt.
- » Bei beiden Genen handelt es sich wahrscheinlich um Mutationen eines Tumorsuppressorgens
- » Sie sind nicht geschlechtsspezifisch und erklären ca. 45%(BRCA1) bzw. 30% (BRCA2) aller erblichen Fälle
- » Ein drittes Gen wird postuliert!
- » Trägerinnen des **BRCA1** Gens (ca. 1 unter 500-2`000 Frauen) bekommen zu ca. 60% Brustkrebs unter 50 Jahren, zu 80% bis 70 Jahre und zu 90% bis zum Lebensende
- » Trägerinnen des **BRCA2** Gens bekommen zu ca. 87% Brustkrebs bis zum 80sten Lebensjahr

## Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dr. med. Jürg Eichhorn  
[www.ever.ch](http://www.ever.ch)