

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Prävention

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Versionen 2011–2022:**
Dall / Diel / Gerber / Hanf / Maass / Mundhenke / Rhiem / Solbach / Solomayer / Thomssen / von Minckwitz
- **Version 2023:**
Albert / Thomssen

Risikofaktoren für Brustkrebs 1

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Höheres Alter**
- **Genetisches Risiko**
- **Familiäre Krebsanamnese**
- **Persönliche Brustanamnese**
 - Nicht-proliferative Läsionen
 - Proliferative Läsionen +/- Atypien
 - Hochrisikoläsionen (ADH, LIN)
 - Brustkrebs (DCIS, Inv. MaCa)
- **Brustdichte**
- **Thoraxbestrahlung**
- **Typ II Diabetes mellitus**
- **Hyperthyreose**

- **Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens**
 - frühe Menarche, späte Menopause
- **Mütterliche Schwangerschaftsfaktoren (z. B. Präeklampsie → Risikoreduktion) und geringe körperliche Aktivität während der Schwangerschaft (Risikoerhöhung)**

Sozial definierte Risikofaktoren

- **Geringe Geburtenzahl oder keine Schwangerschaft**
- **Höheres Alter bei erster Geburt**

Risikofaktoren für Brustkrebs 2

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

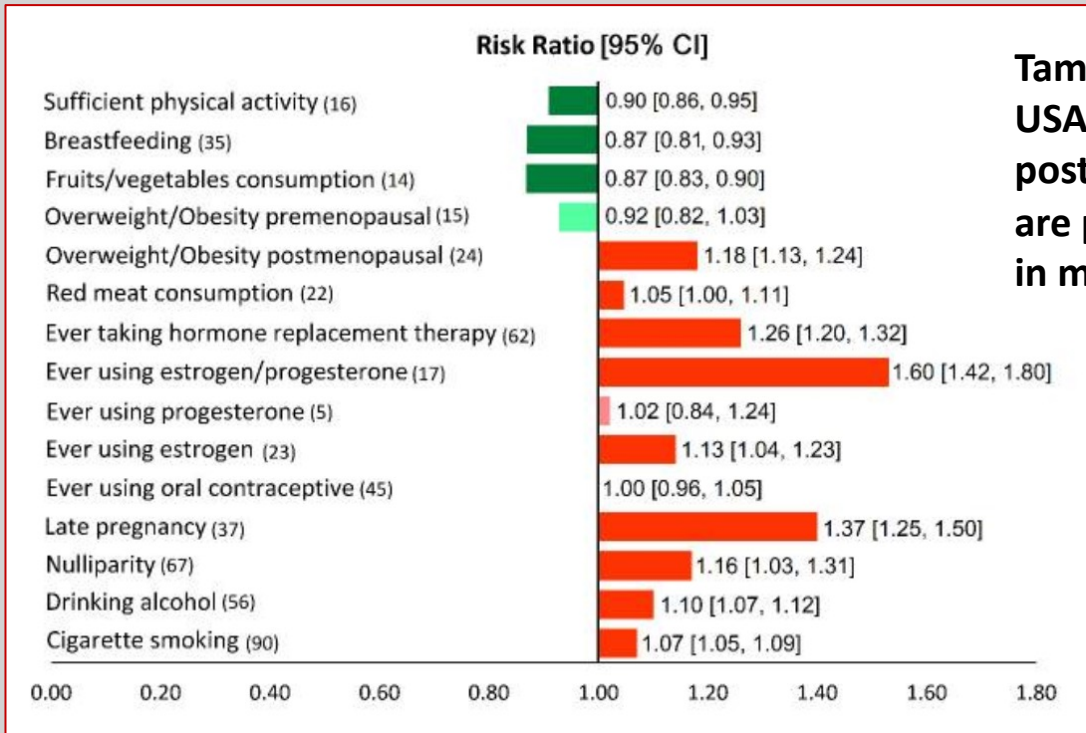
Guidelines Breast
Version 2023.1D

- Keine / kurze Stillperioden
- Postmenopausaler BMI < 18,5 und > 25 und besonders > 40 (Adipositas)
- Nahrungszusammensetzung
- Hormontherapie
 - Kürzlicher Gebrauch oraler Kontrazeptiva
 - Hormontherapie (Östrogen / Gestagen-Kombination) in der Postmenopause
- Alkoholkonsum
- Nikotin
- Schlafmangel (Nacht / Schichtarbeit) *widersprüchlich*
- Verminderte körperliche Aktivität
- Endokrine Disruptoren während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung (z. B. DES, Bisphenol-A, DDT)
- Einwirkung kanzerogener Substanzen / Arbeitsstoffe
- Exposition gegenüber ionisierender Strahlung

Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D



Tamimi et al, 2016
**USA: more than a third of
postmenopausal breast cancers
are preventable through changes
in modifiable risk factors**

Einfluss durch Reproduktionsfaktoren

Oxford

LoE GR

Präventiv

- Hohe Zahl voll ausgetragener Schwangerschaften 2b B
- Hohe Anzahl der Schwangerschaften 2b B
- Erste ausgetragene Schwangerschaft ≤ 30 Jahre 2b B
- Stillen (schützt, wenn Gesamtstilldauer 1,5–2 Jahre) 3a B
- Geringeres Geburtsgewicht des Erstgeborenen (3000–3500 g vs. > 4500 g, RR = 1,53) 2b B
- Geringere Schwangerschaftsdauer Erstgeborene (26-31. SSW vs. 40-41. SSW; RR = 2,38, p = 0,03) 2b B

Ungünstiger Einfluss möglich

- PCO-Syndrom (Syndrom der Polyzystischen Ovarien) 2b C

Kein Einfluss

- Assistierte Reproduktion 2b B
- Schwangerschaftsabbruch 2b B

2b B

2b B

2b B

3a B

2b B

2b B

2b C

2b B

2b B



Impact of breastfeeding on breast cancer risk

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Breastfeeding reduces the risk of breast cancer by 4.3% for every 12 months of breastfeeding, which is in addition to the 7.0% decrease in risk observed for each birth.**
- **Breastfeeding has been shown to primarily reduce the risk of Triple- Negative Breast Cancer (20%) as well as in carriers of BRCA1 mutations (22– 50%).**
- **An estimated 4.7% of breast cancer cases in the UK are caused by not breastfeeding.**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

From: Stordal B. Cancer Med. 2022 Sep 26.

Medikamentöse Primärprävention*

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- ASS
- COX2-Inhibitoren
- Bisphosphonate
- Vitamin D
- Statine

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	+/-
2a	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	-

Medical Prevention

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Kehm RD et al. Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or genetic risk: a cohort study. Breast Cancer Res. 2019 Apr. 18;21(1):52

Prospective multinational cohort study, n = 5606, healthy women questionnaire, regular intake of ASS, NSAID, COX2-inhibitors

Regular ASS-intake: HR 0.61, CI 0.33-1.14, breast cancer incidence

Regular COX2-inhibitors : HR 0.39, CI 0.15-0.97, breast cancer incidence other NSAIDs: n. s.

[independent of BRCA-status]

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Gewicht / Glucosestoffwechsel

Oxford

LoE GR AGO

- | | | | | |
|--|------------------|-----------|----------|------------|
| ■ Einhaltung Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m²)* | | 2a | B | ++ |
| | ■ Prämenopausal | 3a | B | +/- |
| | ■ Postmenopausal | 2a | B | ++ |
| ■ Vermeidung bzw. Früherkennung und Einstellung eines Typ II Diabetes mellitus (Reduktion der Brustkrebsinzidenz und -mortalität) | | 2b | B | ++ |

* die Menge an Körperfett kann auch bei normalem BMI erhöht sein und korreliert mit dem Brustkrebsrisiko



The Risk of Breast, Ovarian and Endometrial Cancer in Obese Women Submitted to Bariatric Surgery: a Meta-Analysis

B Ishihara, D Farah, M Fonseca and A Nazário, Surg Obes Relat Dis 2020;16(10):1596-1602

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Meta-analysis, of a total of 150,537 patients in the bariatric surgery arm and 1,461,938 women in the control arm.**
- **The risk of breast cancer was reduced by 49 % [RR: 0.39 (95% CI [0.31 to 0.56]; I²= 90%; 7 studies).**
- **The risk of ovarian cancer was reduced by 53 % [RR: 0.47 (95% CI [0.27 to 0.81]; I² = 0%; 3 studies).**
- **The risk of endometrial cancer was reduced by 67 % [RR: 0.33 (95% CI [0.21 to 0.51]; I²= 88%; 7 studies).**

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study

Iyengar NM et al.: JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):155-163



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **WHI substudy**
- **Among the 3460 women included in the analysis (mean [SD] age, 63.6 [7.6] years), multivariable-adjusted hazard ratios for the risk of invasive breast cancer were 1.89 (95 % CI, 1.21-2.95) for the highest quartile of whole-body fat and 1.88 (95 % CI, 1.18-2.98) for the highest quartile of trunk fat mass.**
- **The corresponding adjusted hazard ratios for ER-positive breast cancer were 2.21 (95 % CI, 1.23-3.67) and 1.98 (95 % CI, 1.18-3.31), respectively.**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Ernährung

* s. Empfehlungen der Dt. Gesellschaft f. Ernährung (DGE)

** Empfohlen als Bestandteil einer gesunden Ernährung

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Bevorzugung einer ausgewogenen Ernährung*	2b	B	+
■ mediterrane Kost	2a	B	+
■ Nahrungszusammensetzung			
■ Olivenöl (natives O. extra) i. Rahmen mediterraner Diät	2b	B	+
■ Fettreduzierte Nahrung	2a	B	+
■ Verminderter Konsum an rotem Fleisch	2b	C	+
■ Nüsse / Erdnüsse (> 10g/d) (Erdnussbutter ohne Effekt)	2b	B	+
■ Ballaststoffreiche Ernährung	2a	B	+
■ Vitamin-D-Substitution zur Prävention (MaCa RR1,02)	1b	B	+/-
■ Gemüse / Obst **	2a	B	+/-
■ Phytoöstrogene / Soja	2a	B	+/-
■ Vegetarische / Vegane Diät (keine sign. Risikoreduktion)	2b	C	+/-
■ Kaffee (keine signifikante Risikoreduktion)	2a	B	+/-
■ Ergänzung von Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen	2a	B	-

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944. Epub 2018 Nov 10.

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Randomized, placebo-controlled trial, with a two-by-two factorial design, of vitamin D₃ (cholecalciferol) at a dose of 2000 IU per day and marine n-3 (also called omega-3) fatty acids at a dose of 1 g per day

Primary end points were invasive cancer of any type and major cardiovascular events

25,871 participants

median follow-up of 5.3 years

124 breast cancers (Vit D group) vs. 122 (placebo group) Hazard Ratio: 1,02



Olive oil consumption and breast cancer risk



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

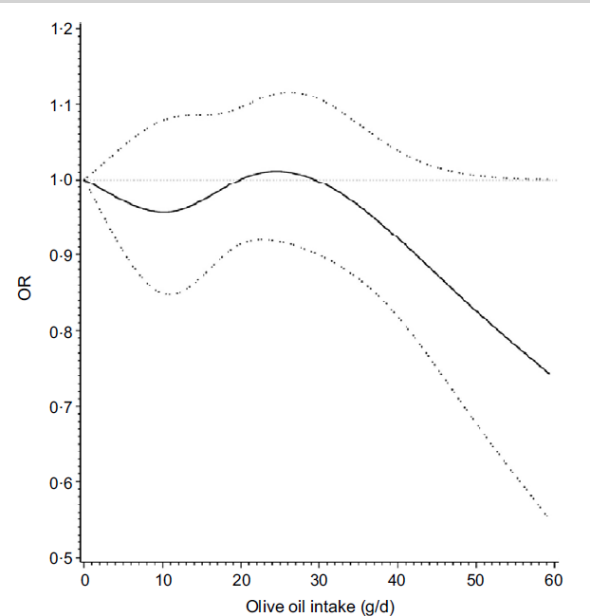


Fig. 5. Dose–response relationship between olive oil intake and breast cancer.

Table 3. Subgroup analyses for case–control studies of olive oil and breast cancer

Group	Number of studies	OR	95% CI	I ² (%)	P _{for heterogeneity}
Location					
Italy, Spain, Greece	4	0.60	0.39, 0.95	85	<0.001
Other countries	4	1.06	0.72, 1.57	58	0.07
Source of controls					
Hospital based	5	0.94	0.69, 1.28	65	0.02
Population based	3	0.57	0.28, 1.19	90	<0.001
Number of cases					
<500 cases	5	0.71	0.37, 1.39	89	<0.001
≥500 cases	3	0.80	0.67, 0.95	0	0.47
Exposure assessment					
Assessed amount consumed	5	0.75	0.48, 1.15	88	<0.001
Assessed frequency consumed	3	0.77	0.39, 1.51	69	0.04
Adjustment for total energy					
Adjusts for total energy	5	0.67	0.46, 0.98	83	<0.001
No adjustment for total energy	3	0.98	0.50, 1.91	69	0.04

1. Amount of olive oil consumption correlates to breast cancer risk (not significant)
2. The source / quality of the olive oil (mediterranean vs others) seems to be relevant (or the origin of the data)
3. It is difficult to separate between use of olive oil and general adherence to a mediterranean diet.

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Alkohol

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

2a	B	+
----	---	---

- Reduktion des Alkoholkonsums vermindert Brustkrebsrisiko (ideal < 10g/d, class II evidence)

Insbesondere für

- ER+ / PR+ Tumoren
- Invasiv lobuläre Tumoren

2a	B
----	---

2a	B
----	---

Nature, Nurture and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer

Theodoratou, E.: Annu Rev Nutr. 2017 August 21; 37: 293–320.
doi:10.1146/annurev-nutr-071715-051004



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

No association was classified as convincing (class I). The association between alcohol intake and ER+ breast cancer was classified as highly suggestive (class II) based on a meta-analysis of 20 prospective studies (≥ 30 g/d of alcohol consumption versus non-drinkers

RR (95% CI): 1.35 (1.23, 1.48, p-value = 5.2×10^{-10} , $I^2 = 26\%$,

$P_{\text{small effect bias}} = 0.184$, $P_{\text{excess significance bias}} = 4 \times 10^{-8}$)



www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Rauchen

Oxford

LoE	GR	AGO
2a	B	++

- **Frauen, die nie geraucht haben, haben ein verringertes Lebenszeitrisiko für einen Brustkrebs (~ 15-24 % Reduktion)**
- **Junge Frauen haben ein 60 % höheres Risiko für ein Mammakarzinom, wenn sie > 10 Jahre vor der Geburt des ersten Kindes geraucht haben (vs. Nichtraucherinnen)**



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Smoking and Risk of Breast Cancer in the Generations Study Cohort

Jones, M.E.: Breast Cancer Res. 2017 Nov 22;19(1):118. doi: 10.1186/s13058-017-0908-4.

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

102,927 women recruited 2003–2013

average of 7.7 years of follow-up

The HR (reference group was never smokers) was
1.14 (95% CI 1.03–1.25; $P = 0.010$) for ever smokers,
1.24 (95% CI 1.08–1.43; $P = 0.002$) for starting smoking at ages < 17 years
1.23 (1.07–1.41; $P = 0.004$) for starting smoking 1–4 years after menarche

Women with a family history of breast cancer (ever vs. never smokers HR 1.35; 95% CI 1.12–1.62; $P = 0.002$) had a significantly larger HR ... than women without (ever smoker vs. never smoker HR 1.07; 95% CI 0.96–1.20; $P = 0.22$).

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Körperliche Aktivität

Oxford

LoE	GR	AGO
2a	B	++

- **Körperliche Aktivität**

**Metabolisches Equivalent zu 3–5 Std.
Spaziergänge pro Woche mit moderater
Schrittgeschwindigkeit**

Diese Effekte gelten auch für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen und für Frauen mit erhöhtem familiärem Risiko.



Recreational Physical Activity is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk

Kehm RD et al.: Cancer Res. 2020 Jan 1;80(1):116-125. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1847. Epub 2019 Oct 2.

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Prospective cohort study**
- **N = 15550, women with fam. history of breast cancer**
- **Multiplicative interactions of physical activity with predicted absolute breast cancer familial risk based on pedigree data and with BRCA1 and BRCA2 mutation status**
- **Higher physical activity → 20% reduction of breast cancer incidence**
- **(HR 0.80, CI 0.68-0.93), independent of BRCA-status or pedigree risk**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prävention durch Lifestyle-Faktoren: Hormontherapie in der Postmenopause

Oxford

LoE GR AGO

■ Vermeidung von Hormontherapie in der Postmenopause

- Vermeidung von Östrogen- / Gestagen-Kombination
- Vermeidung von alleiniger Östrogentherapie
(kein erhöhtes, evtl. sogar verringertes Brustkrebsrisiko)

1b

A

+

1b

A

+/-

bei

alleiniger Östrogentherapie, aber erhöhtes EM Ca

Risiko)



Epigenome-Wide Association Study for Lifetime Estrogen Exposure Identifies an Epigenetic Signature Associated with Breast Cancer Risk

Johansson A et al.: Clin Epigenetics. 2019 Apr 30;11(1):66.

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

**Epidemiological data from EPIC-Italy (n = 31,864)
Study: ELEE (estimated lifetime estrogen exposure)**

**Method: epigenome-wide association study, blood DNA samples, N = 216 ,
and 440 healthy controls**

**Results: an estimated 5% increase in breast cancer risk per 1-year longer ELEE
(OR = 1.05, 95% CI 1.04-1.07, P = 3 x 10⁻¹²) in EPIC-Italy.
694 CpG sites were associated with ELEE (FDR Q < 0.05)**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prevention of Hormones in Postmenopausal Patients

	N	MC-RR (95 % CI)	Further information
WHI WHI: JAMA 2002, JAMA 2017	~ 27 000	1.3 (1,0-1,6)	1.3 (1.1-1,6) coronary events 1.4 (1,1-1,9) insults 2.1 (1,4-3,3) pulmonary embolism 2.1 (1,5-2,9) deep vein thrombosis
HERS Hulley S: JAMA 2002	I 2763 RCT, med. 4.1 yrs. II 2321 open-label, 2.7 yrs.	1.2 (0.95-1.5)	med. age 67 yrs. no secondary prevention side effects as comp. to WHI + cholecystectomy ↗
Million Women Beral V: Lancet 2003	1.084 110 ~ 50% HRT 4.1 J. follow-up	1.66 (1.6-1.8)	EPC > E mode of applic. not relevant duration > 5 yrs. Tibolon RR 1.45 (1.2-1.7)
EPIC Int J Cancer 2010	1.153 747 person-years	1.4 (1.2-1.6) 1.8 (1.4-2.2)	E-Mono EPC > E
Metaanalyse Nelson HD: JAMA 2002	16 Studies	1.21-1.40	side effects as compared to WHI +

Chlebowski et al., Climacteric 2015, 18:336-8

Chlebowski et al., J Natl Compr Canc Netw 2015, 13:917-24

Manson JE et al., JAMA 2017; 318: 927-938

Prevention of Hormones (EGC) in Postmenopausal Patients



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	N	MC-RR (95 % CI)	Further statements
CLEAR-study (NSW) Case-Control-Study, retrospect. Australia	1236 BC cases	2.09 (1,57-2.78)	current user
		1.03 (0.82-1.28)	past user
		2.62 (1.56-4.38)	E/P combination
		1.80 (1.21-2.68)	E only

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Salagame et al., Int J Cancer. 2016;138(8):1905-14

Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Orale Kontrazeption (OC)

Oxford

LoE

1a

1a⁽⁻⁾

- Insgesamt erhöht die OC nicht das Risiko an Brustkrebs zu versterben.
- Risiko für Mammakarzinom leicht erhöht, Risiko für Ovarial- und Endometriumkarzinom wird erniedrigt.

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Risikoreduktion für ipsi- und kontralaterale Zweitkarzinome

Frauen nach Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko für ein ipsi- oder kontralaterales Zweitkarzinom.

Präventiver Zusatznutzen durch

- Tamoxifen
- Aromatasehemmer
- GnRH-Agonist + Tamoxifen

Oxford

LoE	GR	AGO
1a	A	+
1a	A	+
1b	B	+

Risk reduction for ipsi- and contralateral second breast cancers (“second primaries”)

	Locali- zation	HR / RR	95% CI	p-value	ref.
Tamoxifen (vs nil)	ipsilat.	0.47	SE 0.08	0.00001	EBCTCG 2005
	contralat.	0.71	SE 0.06	< 0.00001	
Tamoxifen (vs nil) ER+ or unknown	ipsilat.	n.d.	n.d.	-	EBCTCG 2005
	contralat.	0.61	0.50–0.73	-	
Aromatase inhibitor (vs Tam)	ipsilat.	0.74	0.58 - 0.95	0.020	EBCTCG 2015
	contralat.	0.62	0.48 - 0.80	0.0003	
GnRH-agonist + tamoxifen (vs Tam)	ipsilat.		11.8 vs 16.7%	-	Cochrane 2020
	contralat.	0.56	0.29- 1.07	-	

Deodorant-Gebrauch und Risiko

Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review.

Allam MF¹: Cent Eur J Public Health. 2016 Sep;24(3):245-247. doi: 10.21101/cejph.a4475.

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D



Bisher gibt es keine Evidenz für eine Korrelation zwischen Aluminium-enthaltenden Deodorants und Brustkrebsrisiko.

- All observational studies that evaluated the association between breast cancer risk and deodorants / antiperspirants use were reviewed. We have only identified two case-control studies, carried out between 2002 and 2006.
- There was no risk of antiperspirants use in the pooled risk (odds ratio 0.40, 95 % confidence interval 0.35-0.46).
- Our comprehensive search has identified an insufficient number of studies to conduct a quantitative review and obtain reliable results. Further prospective studies are strongly needed.