

# Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

## Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren

# Prävention

- **Version 2011-2017:**  
Dall / Diel / Gerber / Maass / Mundhenke / Thomssen / von Minckwitz
- **Version 2018:**  
Dall / Solbach

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

# Nicht-modifizierbare Risikofaktoren für Brustkrebs

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

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

# Modifizierbare Risikofaktoren für Brustkrebs

- **Wenig Stillen**
- **BMI < 18,5 und > 25 und besonders > 40 (Adipositas)**
- **Typ II Diabetes mellitus**
- **Nahrungszusammensetzung**
- **Hormontherapie**
  - Kürzlicher 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)**
  - Bisher gibt es keine Evidenz für eine Korrelation zwischen Aluminium-enthaltenden Deodorants und Brustkrebsrisiko
  - Bisher gibt es keine Evidenz für die Glyphosat-Herbizid-Anwendung und eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos

# High Proportion of Postmenopausal Breast Cancer Attributable to Lifestyle Factors

population attributable fractions (PAFs) of modifiable risk factors

**Risk factors: obesity, physical inactivity, alcohol, low-fiber intake, smoking**

**Results: retrospective cohort study (Netherlands Cancer Registry)**

2000: subpopulations of obese women, inactive women, alcohol drinkers, smokers etc.

2010: breast cancer incidence as compared to background incidence in these subgroups

25.7% of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands in 2010 were attributable to lifestyle factors

8.8% attributed to obesity

6.6% attributed to alcohol

5.5% attributed to physical inactivity

3.2% attributed to low fiber intake

4.6% attributed to smoking

van Germert et al., Int J Cancer 2015; 152: 155-162

# Secondary Prevention, Lifestyle and TNBC Subgroup

## TNBC subgroup:

N = 518 pat., population-based prospective cohort study, FU 9.1 yrs.

<b>factor:</b>	<b>risk of recurrence</b>
<b>phys. activity</b>	<b>HR 0.58 (0.39-0.86)</b>
<b>BMI</b>	<b>no differences</b>

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

# Secondary Prevention, Lifestyle and ER-positive Subgroup

## ER-positive subgroup:

n = 6295 pat., prospective pooling study, 5 yrs. after Dx

no weight gain	HR 1.00
≥ 10% weight gain	HR 1.24 (1.00-1.53)
BMI 30-34.99	HR 1.40 (1.05-1.86)
BMI >35	HR 1.41 (1.02-1.62)
no alcohol	HR 1.00
daily alcohol	HR 1.28 (1.091-1.62)
phys. activity	
none	HR 1.00
< 17.4 MET-h/wk	HR 0.81 (0.71-0.93)
≥ 17.4 MET-h/wk	HR 0.71 (0.61-0.82)

Nechuta et al., Int J Cancer, DOI 10.1002 (Epub ahead of print)

# Präventiver Einfluss durch das Reproduktionsverhalten

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **Geburten**
- **Anzahl der Schwangerschaften**
- **Erste ausgetragene Schwangerschaft  $\leq$  30 Jahre**
- **Stillen**  
(schützt, wenn Gesamtstilldauer 1,5–2 Jahre)

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	
2b	B	
2b	B	
3a	B	



# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Gewicht / Glucosestoffwechsel

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **Einhaltung Normalgewicht (BMI 18,5 – 25 kg/m<sup>2</sup>)**
  - Prämenopausal
  - Postmenopausal
- **Vermeidung bzw. Früherkennung und Einstellung eines Typ II Diabetes mellitus**  
(Reduktion der Brustkrebsinzidenz und -mortalität)

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	++
3a	B	++
2a	B	++
2b	B	++

# BMI and Epigenetics

## Link between Obesity and Breast Cancer?

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

**Changing the ESR1-promoter activity by methylation of CpG-islands**

**n=120 breast tissue samples of cancer free patients**

**ESR1-promoter methylation**

**BMI  $\geq 30$  > BMI 25-29 > BMI 25 kg/m<sup>2</sup> (p<0.001 resp.)**

**postmenopausal > premenopausal (p=0.046)**

**[multivariate analysis]**

# BMI and Epigenetics

## Link between Obesity and Breast Cancer?

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **The epigenetic code (methyl marks) determines how the genome functions, dictating which genes are turned on and which genes are turned off**
- **Development is the critical period when this programming occurs, directing cell and organ development**

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Ernährung

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **Bevorzugung einer ausgewogenen Ernährung\***
- **Nahrungszusammensetzung**
  - **Fettreduzierte Nahrung**
  - **Verminderter Konsum an rotem Fleisch**
  - **Ergänzung von Vitaminen, Mineralien, Spurenelem.**
  - **Vitamin-D-Substitution zur Prävention**
  - **Gemüse / Obst**
  - **Phytoöstrogene / Soja**
  - **Ballaststoffreiche Ernährung**
  - **Vegetarische Diät (keine Risikoreduktion)**
  - **Vegane Diät (keine signifikante Risikoreduktion)**
  - **Nüsse/Erdnüsse (>10g/d)**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
	<b>3a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+/-**</b>
	<b>2a</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

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

\*\* Empfohlen als Bestandteil einer gesunden Ernährung

# Tree Nut, Peanut, and Peanut Butter Intake and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: The Netherlands Cohort Study

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

**n= 62573 women, aged 55-69**

**Follow up: 20.3 years**

**2321 breast cancers and 1665 healthy subcohort members**

**Case cohort analysis**

**Tree nut or peanut intake >10g/day reduces HR-negative BC incidence**

**(HR 0.55 (CI 0.33-0.93), p=0.025)**

**No effect for peanut butter**

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Alkohol

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **Reduktion des Alkoholkonsums vermindert Brustkrebsrisiko**

**Insbesondere für**

- **ER+/PgR+ Tumoren**
- **Invasiv lobuläre Tumoren**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	
2b	B	
2b	B	

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Rauchen

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Frauen, die nie geraucht haben, haben ein verringertes Lebenszeitrisiko für einen Brustkrebs (~ 15-24% Reduktion)</li> </ul>	2a	B	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>Junge Frauen haben ein 60% höheres Risiko für ein Mammakarzinom, wenn sie &gt; 10 Jahre vor der Geburt des ersten Kindes geraucht haben (vs. Nichtraucherinnen)</li> </ul>			

- 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)**

# Prävention durch Änderung von Lifestyle-Faktoren: Körperliche Aktivität

Oxford

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

2a <sup>(-)</sup>	B	++
-------------------	---	----

- **Körperliche Aktivität**

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



# Prävention durch Lifestyle-Faktoren: Hormontherapie in der Postmenopause

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

## ■ Vermeidung von Hormontherapie in der Postmenopause

- Vermeidung von Östrogen-/Gestagen-Kombinat.
- Vermeidung von alleiniger Östrogen-therapie  
Die alleinige Östrogen-therapie 5 Jahre nach der  
Menopause zeigt kein erhöhtes Brustkrebsrisiko

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	+
1b	A	+/-

# Prevention of Hormones in Postmenopausal Patients

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

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

www.ago-online.de

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 2018.1D

	N	MC-RR (95% CI)	Further statements
<b>CLEAR-study (NSW)</b>	<b>1236 BC cases</b>	2.09 (1,57-2.78)	current user
<b>Case-Control-Study, retrospect. Australia</b>		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

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



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

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

Oxford

LoE

---

1a

1a<sup>(-)</sup>