

Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung bei Brustkrebs

**Dr. rer. nat. Susanne Pedersen
Neuenburg**

Celler EAV-Tagung, Februar 2011

Gliederung

- Datenlage und bisherige Ansätze
- Präventionsmöglichkeiten
- Früherkennungsmöglichkeiten
- Zusammenfassung

Datenlage und bisherige Ansätze

- **Mammographie:**
 - flächendeckende Untersuchungen zwischen 50 und 69 Jahre, alle 2 Jahre
- **Selbstuntersuchung der Brust**
 - Informationen und Aufforderung dazu
 - Kassenpatient: Standard bei gynäkologischer Untersuchung
- **Sonographie der Brust**
 - für Kassenpatienten mit Zuzahlung
- **Elastographie und andere Diagnosemöglichkeiten**
 - werden nicht angeboten
 - sind nicht bekannt

Datenlage und bisherige Ansätze

- Problem Mammographie:
 - 50% der Brusttumore werden per se nicht erfasst
 - 20% vor dem 50. Lj.
 - 30% nach dem 69. Lj.
 - hohe Zahl falsch positiver Befunde (9 – 15%)
 - unnötige Biopsien (3 – 12,5%)
 - 1 Fall Mortalitätssenkung auf 1000 Frauen
 - 2,5 Mrd. € Kosten bei 10 Mio. Frauen für 10 Jahre, alle 2 Jahre
 - Erkennung für aggressive, schnell wachsende Tumore zu spät
 - Probleme bei ungünstiger Lokalisation und hoher Gewebedichte
 - Aktuelle Forderung der Fachärzte: Sonographie für Frauen zwischen 35 und 50 Jahren jährlich (Kooperationsgemeinschaft Mammographie dagegen)

Datenlage und bisherige Ansätze

- Status Quo:
 - Brusttumoren treten immer häufiger auf
 - Patienten werden immer jünger
 - Brusttumoren werden zu spät entdeckt
 - nicht „optimal“ untersucht
 - nicht angemessen und personalisiert therapiert

Datenlage und bisherige Ansätze

- **Brusttumoren treten immer häufiger auf**
 - Neuerkrankungen pro Jahr:
 - 47.517 im Jahr 2000, 55.150 im Jahr 2006
 - 20% Zunahme in den letzten 10 Jahren
 - Erwartung: 50% Zunahme bis 2030

Datenlage und bisherige Ansätze

- Patienten werden immer jünger
 - westlicher Lebensstil mit falscher Ernährung
 - frühes Übergewicht
 - frühes Rauchen
 - frühe Pubertät
 - Schlafdefizite durch Freizeitvergnügen
 - späte Geburten oder gar keine
 - Pille
 - Kinderwunschzentren

Datenlage und bisherige Ansätze

- **Brusttumoren werden zu spät entdeckt**
 - keine Bemühungen für Prävention
 - keine Risikoabschätzungen zu früherer Zeit
 - keine personalisierte Begleitung bei Risiken

Datenlage und bisherige Ansätze

- Keine „optimale“ Untersuchung
 - Biopsien und operative Eingriffe wecken oft schlummernde Herde, die sonst nicht wach geworden wären
 - 40-50jährige nach Tumorentfernung mehr Todesfälle als bei unbehandelten!
 - Balance zwischen Angiogeneseaktivierung und –hemmung ist entscheidend! Durch Gewebeexstirpation Entfernung der darin befindlichen Angiogenesehemmer
 - Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren sowie Aktivierung der Lymphangiogenese
 - Verschleppung von Tumorzellen in die Blutbahn

Datenlage und bisherige Ansätze

- Keine angemessene, personalisierte Therapie
 - Bei metastasierten Mamma-Karzinomen keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren!!!
 - Therapie nach einheitlichen Schemata

Präventionsmöglichkeiten

- Adipositas
- Rauchen
- Bewegungsmangel
- Alter
- Schlafmangel (70-90%)
- Brustdifferenzierung
- Östrogendominanz (10-30%)
- Genetische Polymorphismen (5-10%)

Präventionsmöglichkeiten

- Adipositas
 - mehr als 20kg Übergewicht: 45 pro 1000 Frauen mehr
 - BMI 25-30: 15 pro 1000 Frauen mehr Brustkrebs
 - Jeder 2. Deutsche hat Übergewicht, fettetes Volk in Europa
 - Fettgewebe:
 - Produziert Cortisol und Entzündungsmediatoren
 - Adiponectin hemmt die Proliferation der Brustkrebszellen, wird aber im prall gefüllten Fettgewebe weniger gebildet
 - Gesteigerte Aktivität der Aromatase, mehr 17beta-Östradiol, mehr Proliferation der Brustdrüse
 - Glucosehaushalt gestört, höhere Blutzuckerspiegel, höhere Insulin- und IGF1-Spiegel
 - Insulin und IGF1 sind Wachstumsfaktoren und erhöhen Krebsrisiko
 - Insulin stimuliert ebenfalls Aromatase
 - Insulinresistenz, Eiweißmangel erhöht Verfügbarkeit von 17beta-Östradiol

Präventionsmöglichkeiten

- Rauchen
 - erhöht Karzinomrisiko
 - 24 pro 1000 Frauen mehr mit Brustkrebs
 - besonders gefährlich zwischen 10 und 24 Jahren und ohne Schwangerschaft mehr als 20 Zigaretten pro Tag
 - früherer Pubertätseintritt, der ebenfalls Risiko erhöht
 - Enzymschwächen bei Entgiftung von kanzerogenen Substanzen durch genetische Polymorphismen verschlimmern schädliche Auswirkungen des Rauchens

Präventionsmöglichkeiten

- **Bewegungsmangel**
 - weniger als 4 Std./Woche: 27 Frauen pro 1000 mehr Brustkrebs
 - 25 Fälle pro 1000 Frauen, bei 5j. HRT mit Kombipräparat nur 2 Fälle pro 1000 Frauen
 - Statistik: nur 32% der Frauen haben 1 Mal pro Woche 1 Stunde sportliche Aktivität
 - schlechtere Insulinverwertung
 - weniger aktive Killerzellen
 - weniger NO, mehr Angiogeneseaktivität und mehr IGF1

Präventionsmöglichkeiten

- **Alter**
 - stärkstes Karzinogen
 - erklärt jedoch nicht ausreichend die starke Zunahme
 - Dinner-Cancelling verbessert DNA-Reparaturen und reduziert die Fehler bei der Proteintätigkeit
 - Stress verkürzt Telomeren, Sport verlängert sie
 - möglichst geringer Proliferationsdruck in der Brustdrüse

Präventionsmöglichkeiten

- Schlafmangel
 - Lichteinwirkung in der Nacht unterdrückt Melatoninausschüttung
 - Folge: gesteigerte DNA-Synthese, erhöhte Prolaktinwerte
 - Melatonin wirkt selbst antikanzerogen:
 - antigonadotrop
 - antioxidativ
 - senkt Körpertemperatur
 - stimuliert Killerzellen
 - verlangsamt Stoffwechsel
 - Schichtarbeit über 30 Jahre: 6 pro 1000 Frauen mehr Brustkrebs

Präventionsmöglichkeiten

- **Brustdifferenzierung**
 - 3 Phasen der Brustentwicklung
 - Embryonalzustand bis beginnende Pubertät, Pubertät bis ca. 24. Lj., nach voll ausgetragener Schwangerschaft
 - zunehmender Reifungsgrad verringert Krebsrisiko
 - wenig differenziert, ausgereift: Lobuli I und II
 - höchster Proliferationsindex
 - höchster Angiogenese-Index
 - sehr sensitiv für Karzinogene
 - gut differenziert, ausgereift: Lobuli III und IV

Präventionsmöglichkeiten

- **Brustdifferenzierung**
 - Nullipara: Anteil Lobuli I und II: 65-80%
 - Para: Anteil Lobuli III und IV: 70-90%
 - Beste Prävention: Schwangerschaft bis zum 24. Lj.
 - Bei kanzerogenen Einflüssen Brustdrüsengewebe vor 20. Lj. Gefährdet
 - HCG hemmt Initiation und Proliferation von Mamma-CA-Zellen
 - HCG induziert frühe genomische Änderung und fortschreitende Differenzierung
 - Folge: geringere Empfindlichkeit gegenüber Karzinogenen
 - Prävention: kurzfristige HCG-Therapie für junge Frauen

Präventionsmöglichkeiten

- Östrogendominanz
 - unregelmäßige Monatszyklen in Prämenopause
 - weniger Progesteron als Östrogengegenspieler
 - höhere Aromataseaktivität im Fettgewebe, auch der Brust
 - Ödembildung
 - Stimmungsschwankungen
 - Ängstlichkeit
 - Nervosität
 - unterstützt durch kohlenhydratreiche Ernährung
 - gute Knochen
 - späte Wechseljahre
 - Prävention: Übergewicht vermeiden, Low carb

Präventionsmöglichkeiten

- Genetische Polymorphismen
 - Progesteron-Rezeptor-B:
 - ist er stark exprimiert, stimuliert die Gabe von Gestagenen die Zelle und erhöht Krebsrisiko
 - Vitamin D-Rezeptor:
 - mangelhafte Exprimierung führt zu vermehrter Zellproliferation
 - wirkt antiproliferativ und proapoptotisch
 - 40% geringeres Brustkrebsrisiko bei optimalen Spiegeln!
 - Androgenrezeptor:
 - mangelhafte Exprimierung verhindert protektive Wirkung der Androgene auf die Brust
 - Transforming-Growth-Factor-beta-Receptor:
 - schlechte Vermittlung wachstumshemmender Signale
 - Aromatase:
 - gesteigerte Aktivität erhöht Brustkrebsrisiko

Präventionsmöglichkeiten

- **Genetische Polymorphismen**
 - **Glutathion-S-Transferase:**
 - bei verminderter Aktivität erhöhtes Krebsrisiko
 - **17- α -Hydroxylase:**
 - erhöhte DHEA-Werte, hohe Hormonwerte bei normaler oder erhöhter Aromataseaktivität
 - **Cytochrom p-450-Oxydase Cyp 1A1:**
 - aktiviert Prokarzinogene
 - **Cytochrom p-450-Oxydase Cyp 1B1:**
 - katalysiert stärkere Hormonmetaboliten und aktiviert Prokarzinogene
 - **Catechol-O-methyl-Transferase (COMT):**
 - bei geringerer Aktivität schlechtere “Entschärfung” der stärkeren Hormonmetaboliten

Präventionsmöglichkeiten

- Sekundäre Pflanzenstoffe mit krebshemmenden Eigenschaften
- Hemmung der Initiation:
 - Delphinidin aus Heidelbeeren
 - Diallylsulfid aus Knoblauch
 - Indol-3-carbinol aus Kohl
 - Ellagsäure aus Erdbeeren
 - Sulforaphan aus Brokkoli
 - medikamentös: HCG

Präventionsmöglichkeiten

- Sekundäre Pflanzenstoffe mit krebshemmenden Eigenschaften
- Hemmung der Angiogenese:
 - Curcumin aus Gelbwurz (Kurkuma)
 - Delphinidin aus Heidelbeeren
 - Genistein aus Soja
 - Ellagsäure aus Erdbeeren
 - Epigallocatechin-3-gallat aus grünem Tee
 - Resveratrol aus roten Weintrauben

Präventionsmöglichkeiten

- Sekundäre Pflanzenstoffe mit krebshemmenden Eigenschaften
- Hemmung des Wachstums:
 - Curcumin aus Gelbwurz (Kurkuma)
 - Delphinidin aus Heidelbeeren
 - Resveratrol aus roten Weintrauben
 - Limonin aus Zitrusfrüchten
 - Ellagsäure aus Erdbeeren
 - Sulforaphan aus Brokkoli
 - Epigallocatechin-3-gallat aus grünem Tee
 - Genistein aus Soja
 - Procyanide aus dem Apfel

Früherkennungsmöglichkeiten

- Elastographie und
 - zusätzliches Signal zum Ultraschall
 - gibt gute Auskunft über Gewebefestigkeit
 - verbessert Beurteilung signifikant, z.B. auch bei Prostata
- andere Diagnosemöglichkeiten
 - Sicherheits-PCR
 - Diagnostische Apherese von Dr. Kübler

Zusammenfassung

- Umsetzung der aktuellen Erkenntnisse
- Mehr Prävention
- Bessere Früherkennung

- Dies alles ist schon heute möglich!

Literatur und Vortrag

- **Prof. Dr. Ekkehard Stähler:** Mammakarzinom: Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung auf der Basis molekulargenetischer Erkenntnisse, Praxisklinik –phw- Siegen, Hermelsbacher Weg 40, 57072 Siegen
- Vortrag unter: www.drpedersen.de