



Karin Kast<sup>1</sup> · Nina Ditsch<sup>2</sup> · Marion Kiechle<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der TU Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>2</sup> Poliklinik und Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München – Campus Grosshadern, München, Deutschland

<sup>3</sup> Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM), München, Deutschland

## LIFESTYLE und erblicher Brustkrebs

### Welche nicht-genetischen Faktoren beeinflussen das Erkrankungsrisiko?

#### Hintergrund

Das individuelle lebenslange Risiko für die Erkrankung an Brust- und Eierstockkrebs unterliegt einer hohen Varianz. Trägerinnen einer Mutation in den beiden Hochrisikogenen *BRCA1/2* sehen sich bis zum 70. Lebensjahr einem mittleren Risiko von etwa 60 % gegenüber, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Aber schon jetzt gibt es Schätzungen mit Erkrankungswahrscheinlichkeiten zwischen ca. 24–70 % in Abhängigkeit vom weiteren genetischen Profil. Zunehmend findet aber eine Vielzahl nicht genetischer Faktoren Beachtung, die sowohl das Risiko für das erbliche als auch für das sporadische Mammakarzinom modulieren. Die Kenntnis dieser Faktoren wird es Anlageträgerinnen zukünftig erlauben, in Ergänzung zur Durchführung intensiver Früherkennungsmaßnahmen, über die Änderung des Lebensstils ihr Erkrankungsrisiko zu reduzieren. Gleichzeitig steigt unter Berücksichtigung aller Einfluss nehmenden Faktoren die Präzision von Vorhersagemodellen für das individuelle Erkrankungsrisiko von Anlageträgerinnen.

#### Einfluss nehmende genetische und nicht genetische Faktoren

Das lebenslange Erkrankungsrisiko für Brustkrebs liegt für Trägerinnen einer pathogenen Mutation im *BRCA1*-Gen im Mittel bei 60 % bzw. für *BRCA2* bei

55 %. Dabei variiert das individuelle Erkrankungsrisiko erheblich [24]. Bislang werden jedoch bei der Indikationsstellung zur Teilnahme an einem intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm oder zur Durchführung einer prophylaktischen Operation keine risikomodifizierenden Faktoren berücksichtigt. Es gibt Schätzungen mit Erkrankungswahrscheinlichkeiten zwischen ca. 24–100 % in Abhängigkeit vom weiteren genetischen Profil [13]. Auf die Präsenz modifizierender genetischer, aber auch nicht-genetischer Faktoren, lassen verschiedene Beobachtungen schließen:

1) unvollständige Penetranz (die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist nicht 100 %), 2) erste Penetranzschätzungen lagen höher als in späteren populationsbasierten Untersuchungen (höhere Erkrankungsrisiken in stark belasteten Familien als in Familien mit wenigen Betroffenen mit Brust- und Eierstockkrebs), 3) höhere Rate an Phänokopien (Erkrankte ohne Anlageträgerschaft in Familien mit segregierender pathogener Mutation) als durch das Basisrisiko der Allgemeinbevölkerung erklärt werden kann [5, 31, 33]. Dies alles lässt v. a. auf andere genetische Einflussfaktoren schließen. Dass auch nicht-genetische Einflussfaktoren eine Rolle spielen, lässt sich am eindrücklichsten an der allgemein steigenden Penetranz von Mutationen in den Genen *BRCA1/2* ablesen (Generationeneffekt).

#### Generationeneffekt

Der Generationeneffekt ist die Beobachtung der Vorverlagerung des Erkrankungsalters für Krebserkrankungen in den jüngeren Generationen. Das Phänomen ist für die Allgemeinbevölkerung mit sporadischem Mammakarzinom umstritten und tritt aber besonders deutlich in Familien mit nachgewiesener Mutation in einem der Brustkrebsgene hervor [4, 6]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch unklar, wodurch dieser Generationeneffekt bedingt ist. Unter dem Begriff „Lifestyle“ werden Faktoren, wie Rauchen, Alkohol, sportliche Aktivität, Zahl der Kinder, Alter bei der ersten Geburt und äußere hormonelle Einflüsse zusammengefasst. Der Wandel des Lebensstils über die Generationen hinweg ist eine eingängige Erklärung für das Phänomen immer früher auftretender Erkrankungen an Brustkrebs. Einige dieser bereits genannten Faktoren sind in ihrer Bedeutung für die Erkrankung an sporadischem Brustkrebs gut belegt. Ihre Bedeutung im Alltag der Menschen hat sich über einen Zeitraum von etwa 70 Jahren stark verändert. Im Folgenden wird die Evidenz für die Beeinflussbarkeit des Erkrankungsrisikos an Brustkrebs für Patientinnen mit und ohne erbliche Disposition durch Änderung verschiedener Aspekte des Lebensstils diskutiert und der Weg für die weitere Optimierung von Vorhersagemodellen aufgezeigt.

**Tab. 1** Direkt veränderbare und nicht direkt veränderbare nicht-genetische Einflussfaktoren für die Erkrankung an Mammakarzinom

Direkt veränderbare Einflussfaktoren	Nicht direkt veränderbare Einflussfaktoren
Körperliche Aktivität	Menarche
Hochkalorische, fettreiche Ernährung	Menopause
Hormonale Kontrazeption	Gewicht
Postmenopausale Hormontherapie	Körpergröße
Nikotinabusus	Mammografische Dichte
Alkohol	Umweltfaktoren, z. B. Strahlenbelastung
Zahl der Kinder	Stress
Alter bei Geburt des ersten Kindes	
Stillen	

### Direkt veränderbare nicht genetische Einflussfaktoren: Lebensstil

Meist werden unter Lebensstil unmittelbar veränderbare Bestandteile des Alltags zusammengefasst (Tab. 1). Bewegungsmangel, Alkohol, Nikotinabusus, hochkalorische und v. a. fettreiche Ernährung, Gebrauch von oraler hormonaler Kontrazeption und postmenopausaler Hormonersatztherapie sind Charakteristika der letzten Jahrzehnte. Diese Lebensgewohnheiten werden sehr stark durch das soziale Umfeld geprägt. Auch die Zahl der Kinder, der Zeitpunkt des ersten Kindes und das Stillverhalten zählen dazu. Der Einfluss dieser Faktoren auf das Risiko für die Erkrankung an einem sporadischen Mammakarzinom ist gut belegt [10, 15, 18]. Es gibt außerdem zahlreiche Hinweise für ihre Rolle beim erblichen Mammakarzinom. Meist reicht die Datenlage jedoch noch nicht aus, um ihre Bedeutung für Trägerinnen einer Mutation in den Genen *BRCA1/2* endgültig festzulegen.

### Reproduktive Faktoren – risikosteigernd, aber langfristig protektiv

In der Allgemeinbevölkerung erhöhen eine Schwangerschaft und Geburt zunächst das Risiko für die Erkrankung an einem Mammakarzinom. Nach einigen Jahren liegt das Erkrankungsrisiko aber bekanntermaßen unter dem Risiko von Nullipara [8]. Eventuell könnten bis zum Zeitpunkt der Schwangerschaft entstandene Foci sich unter dem Einfluss der Hormone zu einer frühen Krebserkrankung entwickeln [30]. Der langfristige protektive Effekt durch die Ausdifferen-

zierung der Brustdrüse und evtl. andere günstige Ereignisse im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft (z. B. immunologische Vorgänge oder Apoptose und Brustdrüseninvolution nach dem Abstillen), überwiegt aber bislang im Vergleich zum erhöhten Risiko durch die hormonelle Umstellung [1]. Dieses Verhältnis kann sich im Verlauf der Zeit aber durch z. B. Vorverlagerung der Menarche, adipositasfördernde Ernährung und durch Genussmittelgebrauch in der Jugend bei gleichzeitig späterem Zeitpunkt der Familienplanung ungünstig verändern.

### Die Entwicklung der Brustdrüse ist erst nach mehreren Schwangerschaften abgeschlossen

Der Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf das Erkrankungsrisiko von Anlageträgerinnen ist noch nicht abschließend geklärt. Die Proteine *BRCA1* und *BRCA2* sind nicht nur für die DNA-Doppelstrangreparatur unabdingbar, sondern auch für die Ausdifferenzierung der Brustdrüse verantwortlich. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Anlageträgerinnen diese Differenzierung ausbleibt und deshalb weder das Alter bei der ersten Geburt noch Stillen risikomodifizierend wirkt [28]. Nachdem initial wiederholt ein risikosteigernder Effekt beschrieben wurde, häuften sich jedoch zuletzt mit größeren Fallzahlen und längerer Beobachtungsdauer die Daten zu einem protektiven Effekt von Kindern, v. a. bei Anlageträgerinnen, die zum Zeitpunkt der Erhebung bereits das 40. LJ überschritten hatten [4]. Analog zur Allgemeinbevölkerung kann hier ein zunächst erhöhtes und

danach ein langfristig niedrigeres Risiko vermutet werden.

### Endogene und exogene Hormone stellen einen Risikofaktor dar

Auch die Verwendung von hormonalen Kontrazeptiva trägt in der Allgemeinbevölkerung mit einer Risikosteigerung um den Faktor 1,24 für die Dauer der Kontrazeption zum erhöhten Brustkrebsrisiko junger Frauen bei [2]. Etwa 10 Jahre nach Absetzen der Präparate kehrt das Risiko wieder auf dasjenige von Frauen ohne hormonale Kontrazeption zurück. Inwieweit dieser Zusammenhang auch für Trägerinnen einer Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* gilt, ist zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der eingeschränkten Datenlage ebenfalls noch unklar. Eine Metaanalyse bei Pillenanwenderinnen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen zeigte allerdings ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs und eine signifikante Senkung des Ovarialkarzinomrisikos [25].

### Ist das Brustkrebsrisiko zyklusabhängig?

Menarche und Menopause definieren die Dauer der reproduktiven Phase einer Frau. Ihre Länge und damit die Zahl der Menstruationszyklen stellt einen bekannten Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs dar [15]. Sie sind genetisch determiniert, jedoch über andere veränderbare Faktoren wie z. B. Ernährung mit Adipositas im Kindesalter und Rauchen beeinflussbar. Die prämenopausale prophylaktische Entfernung der Eierstöcke und Eileiter senkt bei Trägerinnen einer pathogenen Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* das Brustkrebsrisiko um bis zu 50% [29]. Auch eine nachfolgende Hormonersatztherapie bis zum Beginn des natürlichen Menopausenalters scheint diesen Effekt nicht vollständig wieder aufzuheben. Die zyklusabhängigen Vorgänge an der Brustdrüse scheinen sich auf das Brustkrebsrisiko nachteiliger auszuwirken als eine kontinuierliche evtl. niedrig dosierte Hormontherapie. Interessanterweise könnte das niedrigere Risiko für ein prämenopausales Mam-

makarzinom bei hohem Body Mass Index (BMI) auf Zyklusunregelmäßigkeiten zurückgeführt werden. Adipositas geht mit einer höheren Zahl anovulatorischer Zyklen einher, was zu einem niedrigeren Östrogenlevel führt [27]. Dagegen ist das Risiko adipöser Frauen für ein postmenopausales Mammakarzinom durch vermehrte Bildung von Östrogenen im Fettgewebe bekanntermaßen erhöht [16].

Reproduktive Faktoren unterliegen im Allgemeinen starken gesellschaftlichen Zwängen und sind daher kaum beeinflussbar. Auch die anderen z. T. genetisch determinierten Einflussfaktoren wie Menarche und Menopause sind, abgesehen vom Zeitpunkt der chirurgischen Menopausen, kaum beeinflussbar. Weitere Einflussgrößen des Generationeneffektes beim Mammakarzinom könnten Umweltfaktoren, z. B. Untersuchungen mit Röntgenstrahlen oder radioaktiven Trägern, Leben im Stadtgebiet und psychischer Stress darstellen (■ Tab. 1). Allerdings sind diese Bereiche noch wenig erforscht.

### Lebensstilinterventionen zu Ernährung und Sport – sehr gut untersucht und leicht umsetzbar

Sehr gut untersucht und im Verhältnis leicht umsetzbar sind Lebensstilinterventionen zu Ernährung und Sport. Ernährung, Adipositas und sportliche Betätigung sind im Hinblick auf ihr Potenzial zur Beeinflussung des individuellen Brustkrebsrisikos kaum voneinander zu trennen. Übergewichtige Frauen konsumieren mehr fett- und kalorienhaltige Nahrungsmittel und sind körperlich wenig aktiv. Ihr deutlich erhöhtes Risiko für Brustkrebs konnte anhand großer prospektiver Studien gezeigt werden [11, 20]. Gleichzeitig ist die Prognose von adipösen prä- und postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom schlechter als die Prognose normalgewichtiger Patientinnen. Dies wird einerseits derzeit auf die bereits beschriebenen Östrogenschwankungen zurückgeführt, andererseits aber auch auf Insulin und bestimmte Adipokine. Insulin z. B. hat neben seinen metabolischen Effekten eine wichtige mitogene und antiapoptotische Funktion und viele Mammakarzinome experi-

medgen 2015 · 27:237–243 DOI 10.1007/s11825-015-0044-4  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

K. Kast · N. Ditsch · M. Kiechle

## LIFESTYLE und erblicher Brustkrebs. Welche nicht-genetischen Faktoren beeinflussen das Erkrankungsrisiko?

### Zusammenfassung

Nicht für alle Trägerinnen einer Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* liegt das lebenslange Erkrankungsrisiko für Brust- oder Eierstockkrebs gleich hoch. Bislang werden jedoch bei der Indikationsstellung zur Teilnahme am intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm oder zur Durchführung einer prophylaktischen Operation keine risikomodifizierenden Faktoren berücksichtigt. Für das sporadische Mammakarzinom sind zahlreiche direkt und indirekt veränderbare nicht-genetische Einflussfaktoren bekannt. Studien lassen vermuten, dass Lebensstilfaktoren auch das Risiko der *BRCA*-assoziierten Tumoren modulieren. Die Erforschung

der genetischen und nicht-genetischen Faktoren und ihrer Interaktion untereinander führt zur Erstellung eines umfassenden Vorhersagemodells. Dieses hat zum einen die Vermeidung von Übertherapie im Hinblick auf präventive Maßnahmen zum Ziel. Zum anderen bereitet die Kenntnis der individuellen Trigger einer potenziellen Brust- oder Eierstockkrebskrankung den Weg für eine gezieltere Prävention von der medikamentösen Therapie bis hin zur Lebensstilintervention.

### Schlüsselwörter

*BRCA1* · *BRCA2* · Erkrankungsrisiko · Lebensstil · Vorhersagemodell

## Lifestyle and hereditary breast cancer. Which non-genetic factors influence the risk of disease?

### Abstract

Lifelong risk of breast cancer differs among carriers of mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2*. Cancer risk is modulated by a multitude of genetic and non-genetic factors. So far, no risk modifiers for the decision regarding intensified surveillance or prophylactic mastectomy have been taken into account. In sporadic breast cancer, several directly and indirectly changeable non-genetic risk factors are known. Studies suggest that lifestyle factors and reproduction history also modify the breast cancer risk for *BRCA* carriers. Ongoing research into modifying risk factors and

their interactions is aimed at the creation of a more differentiated risk prediction model to prevent women from overtreatment with regard to prevention strategies. Additionally, knowledge of the individual key mechanisms of potential breast or ovarian cancer may lead to targeted medical prevention or lifestyle intervention.

### Keywords

*BRCA1* · *BRCA2* · Cancer risk · Lifestyle · Predictive model

mieren einen hohen Level der Insulinrezeptor-Isoform (IR)-A. Für Adipokine häufen sich die Hinweise auf ihren Beitrag zur Ausbildung einer chronischen subklinischen Entzündungsreaktion im Fettgewebe, welche die Entstehung von Mammakarzinomen günstig beeinflusst [21].

Die Zusammensetzung der Ernährung wird zunehmend als Einflussfaktor für die Entstehung und den weiteren Verlauf einer Krebserkrankung wahrgenommen. Beispielhaft für eine Ernährung mit reichlich frischem Obst und Gemüse, außerdem Fisch und wenig tierischen Fetten wird die mediterrane Ernährung als gesundheitsfördernd angesehen. Für sie konnte eine Reduktion des Mortalitätsri-

sikos um 47 % gezeigt werden [34]. Letztlich werden den enthaltenen Vitaminen, Spurenelementen, Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren antientzündliche Qualitäten beigemessen, die über die Gewichtsreduktion hinaus einen schützenden Effekt bieten.

Zahlreiche Untersuchungen belegen die Senkung der Brustkrebsinzidenz durch regelmäßige körperliche Bewegung bei prä- und postmenopausalen Frauen. Das Risiko verringert sich dabei um durchschnittlich 25 % [12]. Als Schwelle für den schützenden Effekt im Hinblick auf ein Mammakarzinom wurde eine sportliche Aktivität für die Dauer von insgesamt 4 h pro Woche festgestellt [32]. Das Rezidivrisiko und die Mortalität von

**Tab. 2** Deutsches Konsortium und internationale Konsortien zur Erforschung von modulierenden Risikofaktoren bei *BRCA*-assoziiertem und sporadischem Mammakarzinom

Abkürzung	Konsortium	Sprecher
GC-HBOC	German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer	R. Schmutzler, Universität Köln, Deutschland
CIMBA	Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2	G. Chenevix-Trench, Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australien
IBCCS	International BRCA1/2 Carrier Cohort Study	M. Rookus, National Cancer Institut, Amsterdam, Niederlande
BCAC	The Breast Cancer Association Consortium	D. Easton, University of Cambridge, UK

Patientinnen mit sporadischem Mammakarzinom wird durch eine regelmäßige sportliche Betätigung sogar um bis zu 50% reduziert [14]. Weitere Vorteile sind ein Gewinn an Lebensqualität, eine Steigerung der Fitness und eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie. Die Steigerung der körperlichen Aktivität konnte außerdem einen positiven Einfluss auf Stressverarbeitung und Depressionen bewirken. Sie verhilft damit zu einer beschleunigten Rekonvaleszenz nach einer Erkrankung und senkt gleichzeitig das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko [3].

### Sportliche Aktivität und gesunde Ernährung beeinflussen Brustkrebsinzidenz und -mortalität in der Allgemeinbevölkerung und bei erblichem Brustkrebsrisiko

Auch für Trägerinnen einer pathogenen Mutation in *BRCA1* oder *BRCA2* gibt es Hinweise auf eine Beeinflussbarkeit des Mammakarzinomrisikos durch sportliche Betätigung im jungen Lebensalter und durch Vermeidung von Übergewicht [9, 17, 22]. Funktionelle Daten deuten darauf hin, dass das Normalgewicht und regelmäßige körperliche Aktivität für Anlageträgerinnen sogar einen höheren Stellenwert haben könnten als in der Normalbevölkerung. Die risikoreduzierende Wirkung tritt nicht nur über die geänderte hormonelle Situation (weniger Östrogene aus dem Fettgewebe), die geringere Bildung von Entzündungsfaktoren und die Senkung freier Radikale über die sportliche Betätigung ein. Über den gesunden Lebensstil mit Normalgewicht und körperlicher Aktivität könnte es zu einer direkten Steigerung der Verfügbar-

keit funktionell aktiver mRNA für *BRCA1* für Anlageträgerinnen kommen [26].

### Die erste prospektive Lebensstil-Interventionsstudie für *BRCA1/2*-Anlageträgerinnen wird in Deutschland durchgeführt: LIBRE-Studie

Weltweit einmalig und vielversprechend ist daher eine von der Deutschen Krebshilfe unterstützte prospektive interventionelle Lebensstil-Studie mit Anlageträgerinnen (LIBRE – Lebensstil-Intervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs und Nachweis einer *BRCA*-Mutation, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02087592; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087592?term=LIBRE&rank=1>). In den Zentren des Deutschen Konsortiums (GC-HBOC) Kiel, Köln und München wurde zunächst die Machbarkeit der Lebensstilintervention im Rahmen einer Pilotstudie erfolgreich belegt. Im Verlauf des Jahres 2015 wird die Teilnahme an der LIBRE-Studie an allen 15 Zentren des Konsortiums möglich sein. Trägerinnen einer pathogenen Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* erhalten im Verlauf von 12 Wochen mehrere intensive Schulungen zu gesunder Ernährung nach mediterraner Art, außerdem wird ein individuelles körperliches Training konzipiert und begleitet. Das Ziel der Trainingsintervention ist die Erhöhung der körperlichen Aktivität auf  $\geq 18$  MET-h/Woche (MET = Metabolic Equivalent Task). Die Änderung der körperlichen Fitness wird durch regelmäßige sportmedizinische Untersuchungen überprüft. Über einen Zeitraum von 3 Jahren wird danach der Kontakt aufrechterhalten und kontinuierlich erfasst, inwieweit

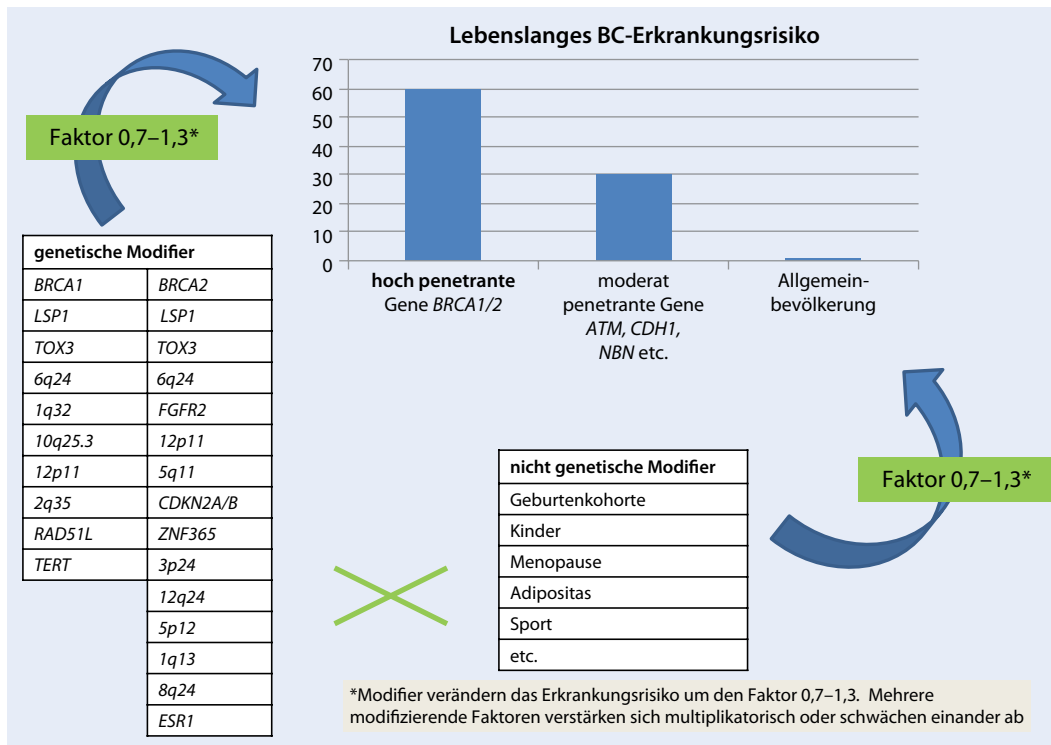
eine Lebensstiländerung anhaltend gelungen ist. Verglichen wird die Intervention mit einem Basisarm mit reiner anfänglicher schriftlicher Information ohne verbindliche Termine und ohne telefonische Nachfragen.

### Indirekt veränderbare nicht-genetische Einflussfaktoren

Faktoren wie Adipositas, Menarche und Menopause, aber auch die mammografische Dichte sind Surrogatmarker für genetische Anlagen, die ähnlich dem Brustkrebsrisiko selbst, beeinflussbar sind, z. B. durch fettreiche Ernährung mit konsekutiver Adipositas im Kindesalter, Rauchen oder durch die Einnahme von Tamoxifen. Sie zählen im weiteren Sinne ebenfalls zu den nicht-genetischen Einflussfaktoren (■ Tab. 1).

### Mammografische Dichte: multifaktoriell determiniert

Die mammografische Dichte wird durch das Verhältnis von fibroglandulären Strukturen (stromal und epithelial) zum Fettgewebe bestimmt. Der allmähliche Abfall der mammografischen Dichte nach der Menopause führt zu einer verbesserten Sensitivität und Spezifität des Mammografiescreenings. In der Allgemeinbevölkerung geht eine erhöhte mammografische Dichte mit einem 3- bis 6fach höherem Brustkrebsrisiko einher [7]. Sie ist ein Resultat des Zusammenspiels von in erster Linie genetischer Veranlagung und der Einwirkung endogener und exogener Hormone. Nicht zufällig finden sich in großen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) für die mammografische Dichte relevante Niedrigrisikovarianten auch unter SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), die in Abhängigkeit von der Zahl der Kinder das individuelle Brustkrebsrisiko definieren. Das Vermögen zur Apoptose und damit Brustdrüseninvolution z. B. nach einer Schwangerschaft und Stillzeit oder nach der Menopause findet zusammen mit der Veranlagung zur Fibrosebildung bei Vorhandensein einer chronischen Gewebezündung in der Beurteilbarkeit von Mammografie und MRT seinen klinisch



**Abb. 1** ◀ Lebenslanges BC-Erkrankungsrisiko und Modifikation durch genetische und nicht genetische Einflussfaktoren

relevanten Ausdruck [23]. Die Einnahme von Tamoxifen führt bei einigen Patientinnen zur Reduktion der Brustdrüsendichte und damit des Brustkrebsrisikos [10]. Auch die prophylaktische Salpingo-Oophorektomie führt zur Abnahme der mammografischen Dichte. Ob es sich bei den Patientinnen mit deutlicher Brustdrüseninvolution gleichzeitig um diejenigen Patientinnen handelt, die dadurch wirksam vor einer Erkrankung an Mammakarzinom geschützt sind, untersucht in den nächsten 3 Jahren ein von der EU gefördertes internationales Projekt aus dem TRANSCAN-Programm, an dem auch das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer) beteiligt ist (▣ Tab. 2).

### Internationale Konsortien schließen sich für die Erforschung von Genotyp-Phänotyp-Interaktionen zusammen

Das TRANsIBCCS-Projekt erforscht dazu basierend auf prospektiv erhobenen Daten des IBCCS-Konsortiums (International BRCA1/2 Carrier Cohort Study) den Stellenwert der mammografischen

Dichte als nicht-genetischen Einflussfaktor (▣ Tab. 2). Sie wird dabei in Bezug zu anderen bereits erhobenen nicht-genetischen Modifiern gesetzt. Es ist das erklärte Ziel des Projektes ein bereits bestehendes umfassendes Vorhersagemodell für Trägerinnen einer Mutation in den Brustkrebsgenen *BRCA1* und *BRCA2* zu erweitern. Es handelt sich um das BOADICEA-Modell, in welches zum jetzigen Zeitpunkt neben Stammbauminformationen auch histopathologische Daten zu den in der Familie aufgetretenen Erkrankungen (z. B. triple negatives Mammakarzinom) eingehen [19]. Über das CIMBA-Konsortium (Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2) wird der dort für dieselben Anlageträgerinnen erhobene Genotyp ebenfalls Eingang in die Vorhersagemodelle für das individuelle Erkrankungsrisiko von Trägerinnen einer *BRCA1/2*-Mutation finden.

### BOADICEA ist ein Risikovorhersagemodell zur Vermeidung von Übertherapie im Hinblick auf präventive Maßnahmen

Der Genotyp besteht aus den bisher für *BRCA1* und *BRCA2* beschriebenen Niedrigrisikovarianten (SNP, Single Nucleotid

Polymorphism). Sie bestimmen erst 3% der Variabilität der Erkrankungswahrscheinlichkeit von *BRCA1* und 6% der Variabilität von *BRCA2*. Es handelt sich dabei jeweils um einen einzelnen Basenaustausch, der z. B. in der Nähe eines mit Wachstum und Differenzierung in Zusammenhang stehenden Gens liegt. Häufig ist die Zuordnung zu einem Gen jedoch noch nicht möglich. Es wird angenommen, dass sich genetische und nicht-genetische Einflussfaktoren multiplikatorisch zueinander verhalten. Ihr Effekt tritt im Kollektiv der *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen und bei Trägerinnen einer Mutation in moderat penetranten Genen wie *ATM*, *CDH1* und *NBN*, aufgrund des höheren Basisrisikos, stärker hervor als in der Allgemeinbevölkerung (▣ Abb. 1). Die kontinuierliche Verbesserung des Risikovorhersagemodells BOADICEA hat zum einen die Vermeidung von Übertherapie im Hinblick auf präventive Maßnahmen zum Ziel. Zum anderen bereitet die Kenntnis der individuellen Trigger einer potenziellen Brust- oder Eierstockkreberkrankung den Weg für eine gezieltere Prävention von der medikamentösen Therapie mit z. B. Tamoxifen bis hin zur Lebensstilintervention.

## Präzisierung der Risikovorhersage durch internationale Zusammenarbeit

Mit Fördermitteln der Europäischen Union sowie lokaler Regierungs- und Nichtregierungsorganisationen wird für Trägerinnen einer pathogenen Mutation in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* in internationalen Konsortien wie CIMBA, IBCCS (International BRCA1/2 Carrier Cohort Study) und BCAC (Breast Cancer Association Consortium) der Zusammenhang nicht-genetischer Parameter und SNPs erforscht (■ Tab. 2). Das stetig wachsende CIMBA-Konsortium überblickt derzeit mehr als 40.000 Anlageträgerinnen. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer) (■ Tab. 2) wird seit 1996 von der Deutschen Krebshilfe (DKH) gefördert. Es trägt mit allen Studienpatientinnen, die ihre Einwilligung für weiterführende Forschung an DNA und Daten schriftlich ausgedrückt haben, maßgeblich zur Aufklärung dieser Fragestellungen bei. Durch Zuordnung der einzelnen SNPs zu z. B. Proteinen und funktionellen Pathways könnten zukünftig intrazelluläre Abläufe besser nachvollzogen werden. Die Art des Tumors und ggf. auch der Zeitpunkt des Auftretens bzw. der Kontext, in dem er sich manifestiert, wird dadurch genauer bestimmt werden können.

## Ausblick

Für viele der hier genannten Einflussnehmenden genetischen und die meisten der nicht-genetischen Faktoren ist der Haupteffekt auf das Brustkrebsrisiko noch nicht anhand prospektiver Daten validiert. Umso größer ist die Herausforderung der Feststellung einer Interaktion zwischen Genotyp und Phänotyp und letztlich die Zusammenfassung der Effekte in einem Modell wie z. B. BOADICEA. Durch die Erforschung von Wechselwirkungen zwischen nicht-genetischen Risikofaktoren und Genotyp könnten zukünftig Individuen identifiziert werden, welche durch ihr genetisches Profil für bestimmte Lebensstilfaktoren besonders vulnerabel sind und von einer Lebensstil-

intervention oder anderen gezielten präventiven Maßnahmen profitieren.

## Korrespondenzadresse

### Dr. K. Kast

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
an der TU Dresden  
Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden  
karin.kast@uniklinikum-dresden.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Kast, N. Ditsch, M. Kiechle geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Anonymous (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360:187–195
2. Anonymous (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347:1713–1727
3. Antoni MH, Lechner S, Diaz A et al (2009) Cognitive behavioral stress management effects on psychosocial and physiological adaptation in women undergoing treatment for breast cancer. *Brain Behav Immun* 23:580–591
4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117–1130
5. Antoniou AC, Beesley J, McGuffin L et al (2010) Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res* 70:9742–9754
6. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al (2014) Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *N Engl J Med* 371:497–506
7. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ et al (1998) Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis* 10:113–126
8. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA et al (2000) Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 151:715–722
9. Cloud AJ, Thai A, Liao Y et al (2015) The impact of cancer prevention guideline adherence on overall mortality in a high-risk cohort of women from the New York site of the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat* 149:537–546
10. Cuzick J, Warwick J, Pinney E et al (2011) Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 103:744–752

11. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B et al (2006) Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 296:193–201
12. Friedenreich CM (2011) Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res* 188:125–139
13. Gaudet MM, Kirchoff T, Green T et al (2010) Common genetic variants and modification of penetrance of *BRCA2*-associated breast cancer. *PLoS Genet* 6:e1001183
14. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 293:2479–2486
15. Kelsey JL, Gammon MD, John EM (1993) Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15:36–47
16. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al (2003) Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 95:1218–1226
17. King MC, Marks JH, Mandell JB (2003) Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 302:643–646
18. Kushi LH, Doyle C, McCullough M et al (2012) American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 62:30–67
19. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB et al (2014) BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer* 110:535–545
20. Leitzmann MF, Moore SC, Peters TM et al (2008) Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res* 10:R92
21. Ligibel JA, Strickler HD (2013) Obesity and its impact on breast cancer: tumor incidence, recurrence, survival, and possible interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 52–59
22. Manders P, Pijpe A, Hooning MJ et al (2011) Body weight and risk of breast cancer in *BRCA1/2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 126:193–202
23. Martin LJ, Boyd NF (2008) Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 10:201
24. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al (2013) Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105:812–822
25. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM et al (2013) Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31:4188–4198
26. Pettapiece-Phillips R, Narod SA, Kotsopoulos J (2015) The role of body size and physical activity on the risk of breast cancer in *BRCA* mutation carriers. *Cancer Causes Control* 26:333–344
27. Poticzman N, Swanson CA, Siitleri P et al (1996) Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 88:756–758
28. Rajan JV, Wang M, Marquis ST et al (1996) *Brca2* is coordinately regulated with *Brca1* during proliferation and differentiation in mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13078–13083
29. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al (1999) Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91:1475–1479

- 
30. Russo J, Lynch H, Russo IH (2001) Mammary gland architecture as a determining factor in the susceptibility of the human breast to cancer. *Breast J* 7:278–291
  31. Smith A, Moran A, Boyd MC et al (2007) Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet* 44:10–15
  32. Thune I, Brenn T, Lund E et al (1997) Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 336:1269–1275
  33. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al (1994) Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. *Science* 265:2088–2090
  34. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Toledo E et al (2014) Dietary patterns and total mortality in a Mediterranean cohort: the SUN project. *J Acad Nutr Diet* 114:37–47