

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

GERBER B

*Persönlicher Lebensstil und Brustkrebsrisiko*

*Journal für Menopause 2003; 10 (3) (Ausgabe für Österreich)*  
13-20

*Journal für Menopause 2003; 10 (3) (Ausgabe für Deutschland)*  
7-14

*Journal für Menopause 2003; 10 (3) (Ausgabe für Schweiz), 18-25*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# **Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis**

## **Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Persönlicher Lebensstil und Brustkrebsrisiko

B. Gerber

Mit zunehmender Aufklärung in der Bevölkerung und steigendem Gesundheitsbewußtsein werden verschiedenste Faktoren gesucht, die maßgeblich zur Entstehung von Brustkrebs beitragen oder diesen selbst auslösen. Durch Ausschaltung dieser vermeintlich krebserregenden Umweltfaktoren oder aber gezielten Ersatz von Defiziten würde letztlich ein präventiver Ansatz verfügbar sein. Der Anstieg der Mammakarzinominzidenz in den modernen Industrieländern wird vordergründig auf veränderte Ernährungs- und Lebensbedingungen zurückgeführt. Der karzinogene Effekt von Ernährung und Lebensgewohnheiten könnte indirekt (Co-Faktoren, z. B. Estrogene) oder direkt (aromatische Kohlenwasserstoffe in Tabak oder gebratenem Fleisch) erklärt werden. Zudem sind individuelle Wirkungsunterschiede durch genetische Polymorphismen mitbedingt. In dieser Übersicht konzentrieren wir uns auf den Zusammenhang von persönlichem Lebensstil und dessen möglicher Bedeutung für die Brustkrebsentstehung. Im Ergebnis der verfügbaren Daten wird von der Kindheit über das ganze Leben zu einem „gesunden Lebensstil“ (Ernährung, Körpergewicht, physische Aktivität, Verzicht auf Stimulanzien) geraten.

**Schlüsselwörter:** Mammakarzinom, Ernährung, Lebensstil, Prävention, Risikofaktoren

**Personal Lifestyle and Risk of Breast Cancer.** The better informed and increasingly health-conscious population of the present day is intensively seeking to identify and eliminate these putative carcinogenic risk factors and to exploit the preventive effects that have been attributed to certain dietary components. Aspects of nutrition and lifestyle may be largely responsible for the development of common cancers, including breast cancer, in Western countries. Nutrition and 'lifestyle' may exert its carcinogenic effects indirectly by cell stimulations (co-factors, e.g. estrogens) or directly as carcinogenic itself (e.g. aromatic hydrocarbons in tobacco or in well done meat). Individual differences in the effects of nutritional factors on mammary epithelia could be caused by genetic polymorphisms. In this critical review, we focus on current data regarding the effect of nutrition and lifestyle, on the risk of developing breast cancer. A „health lifestyle“, including diet, body mass index, physical activity, renunciation of stimulants, is recommended from childhood throughout life. *J Menopause* 2003; 10 (3): 13–20.

**Key words:** breast cancer, nutrition, lifestyle, prevention, risk factors

Neben den persönlich nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für das Brustkrebsrisiko, wie Lebensalter, Familienveranlagung, frühe Menarche, späte Menopause und benigne Brustpathologien [1–4], stellen veränderte Ernährung und Lebensgewohnheiten der modernen industriellen Gesellschaft wichtige Risikofaktoren für die Brustkrebsentwicklung dar [5–8]. Ernährungsbedingte Faktoren werden für ca. 30 % der Krebsarten in den entwickelten Ländern verantwortlich gemacht [9] (Tab. 1). In den USA stieg die jährliche Brustkrebsinzidenz für weiße Frauen seit 1940 kontinuierlich an, wobei für das Jahr 2002 ein erneuter Anstieg von 6 % vermutet wurde [11]. Auch in anderen Ländern wurden in den letzten Jahrzehnten deutliche Anstiege der Mammakarzinominzidenz beobachtet: Australien zwischen 1988 und 1996 je 1,5 % pro Jahr [12], Japan von 1960 bis 1980 um 35,5 % [13], Singapur zwischen 1973 und 1999 um 3,6 % pro Jahr [7]. Eine ähnliche Tendenz konnte ebenfalls in Europa demonstriert werden [14, 15]. In diesem Zusammenhang werden immer wieder die Inzidenzanstiege bei Japanerinnen, die in die USA emigriert sind, angeführt [6, 16]. Auch bei Türkinen, die in Deutschland leben, konnte eine gesteigerte Mammakarzinominzidenz festgestellt werden, wobei sich die Sterblichkeitsrate fast verdoppelt hat [17]. Diese Daten wie auch Untersuchungen an Zwillingen [3] unterstützen die Annahme, daß ernährungsbedingte Faktoren und Lebensgewohnheiten wesentlich größere Bedeutung für die Brustkrebsentstehung haben, als eine genetische Prädisposition.

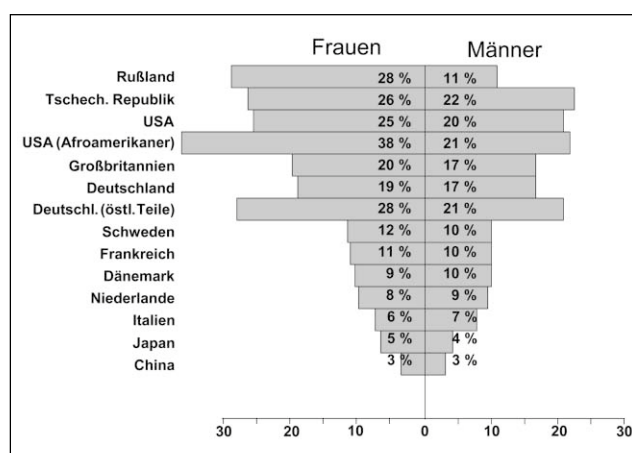
## Körpermasseindex (Body Mass Index, BMI)

Adipositas stellt weltweit ein sozialpolitisches Problem dar (Abb. 1). Ein erhöhtes Körpergewicht wurde mit ca. 5 % aller Krebsarten in der Europäischen Union assoziiert (3 % bei Männern, 6 % bei Frauen). Dies entspricht jährlich ca.

**Tabelle 1:** Vermutete Beeinflussung der Karzinogenese durch bedeutsame Nahrungsbestandteile und Lebensgewohnheiten [8, 10]

|                     | Brust | Endometrium | Cervix |
|---------------------|-------|-------------|--------|
| Gemüse              | ↓     | ↓           | ↓      |
| Früchte             | ↓     | ↓           | ↓      |
| PUFA                |       | ↑           |        |
| MUFA                | ↓     |             |        |
| Alkohol             | ↑     |             |        |
| Größe               | ↑     |             |        |
| Adipositas          | ↑     | ↑↑          |        |
| Physische Aktivität | ↓     |             |        |

↓ Senkung des Risikos; ↑ Erhöhung des Risikos; ↔ unverändertes Risiko; MUFA = monounsaturated fatty acids; PUFA = polyunsaturated fatty acids



**Abbildung 1:** Anteile von Männern und Frauen mit einem BMI  $\geq 30$  in der Bevölkerung unterschiedlicher Länder (%); nach [18]

Aus der I. Frauenklinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Bernd Gerber, I. Frauenklinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität, Maistraße 11, D-80337 München; E-Mail: bernd.gerber@fk-i.med.uni-muenchen.de

45.000 weiblichen Krebsfällen, einschließlich 12.800 Mammakarzinome [19].

Bei juveniler Adipositas kommt es über einen Hyperinsulinismus und verfrühten Estrogenanstieg zu einer frühzeitigen Stimulation der Brustepithelien. Dies erklärt u. a. auch das Absinken des Menarchealters von 16 auf 13 Jahre in den Industrienationen während der letzten 100 Jahre [20, 21]. Nicht nur unter dem Aspekt der Senkung der Mammakarzinominzidenz scheint deshalb die Vermeidung juvenilen Übergewichts dringend erforderlich. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, daß übergewichtige Schulmädchen eher eine Risikoreduktion und hochgewachsene, schlanke Mädchen eher eine Risikosteigerung aufweisen [22]. Erklärt wurde dies mit der gesteigerten Estradiolproduktion im Fettgewebe und damit früheren Ausdifferenzierung der Brust, so daß sogenannte „targets for malignant transformation“ wegfallen. Bei den „größeren“ Mädchen wurden die erhöhten Plasmakonzentrationen von insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors; IGFs) als Ursache diskutiert. Insgesamt sind Daten zu Risikofaktoren und Brustkrebsentwicklung in der Kindheit und Adoleszenz limitiert.

Bei prämenopausalen Frauen hat die Adipositas nur eine geringe Wirkung auf die Serumkonzentration von Estradiol und führt deshalb zu keiner Risikosteigerung [23]. Jedoch werden bei postmenopausalen Frauen die Estradiolkonzentrationen nicht durch dieses negative Feedback reguliert. Somit wird, im Zusammenhang mit dem BMI, eine erhöhte Konzentration von bioverfügbarem Estradiol beobachtet, welche sowohl zu einer Zunahme des Brustkrebsrisikos als auch des Endometriumkarzinoms

führt [24–26] (Tab. 2). Proportional zum Fettgewebe wird Androstendion vom adrenalen Kortex zu Estron aromatisiert und weiter zum biologisch aktiven Estradiol metabolisiert. Leptin scheint in der Lage zu sein, die Proliferation von normalem und malignem Brustepithel zu kontrollieren. Außerdem nimmt das sex-hormone-binding globulin (SHBG) ab, je mehr der BMI steigt [27]. Bei isolierter Betrachtung des Übergewichts als Risikofaktor darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß sich diese Frauen nicht nur falsch ernähren [28], sondern auch weitere Risikofaktoren (wie Rauchen, körperliche Inaktivität) aufweisen [29].

Sollte eine Korrelation zwischen Ernährung bzw. Körpergewicht und dem Risiko eines Mammakarzinoms bestehen, dann müßten sich „Notzeiten“ (Krieg, Hungersnöte etc.) zur Zeit der Thelarche auch in einer verminderten Brustkrebsinzidenz widerspiegeln. Tatsächlich konnte eine „notbedingte“ Verringerung der Inzidenz von Brustkrebs bei norwegischen Frauen (2. Weltkrieg) [30, 31] und bei sozial schlechtgestellten Mädchen aus der australischen Provinz Queensland [32] gezeigt werden. Jedoch zeigte eine Studie an 62.573 Frauen in Holland, die zu Zeiten von Wirtschaftskrise (1932–1940), Krieg (1940–1944) oder Hungersnot (Winter 1944–1945) in der vulnerablen Phase der Brustentwicklung waren, keine solche Korrelation [33].

## Fleisch und Fleischprodukte

In einer Metaanalyse [34] mit 351.041 Frauen, von denen 7379 mit einem invasiven Mammakarzinom während eines 15jährigen Follow-up diagnostiziert wurden, zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Brustkrebs und der Aufnahme von rotem Fleisch (z. B. Rind, Schwein), weißem Fleisch (z. B. Huhn, Ente) oder von Milchprodukten. Fleisch (einschließlich Leber und Leberprodukte) besteht jedoch nicht nur aus Fett und Proteinen, sondern enthält außerdem wesentliche Nahrungsstoffe (Vitamin A, Vitamin B<sub>12</sub>) und Mikrobestandteile (Folat, Selen, Zink). In der westlichen Welt wird vorwiegend gebraten und gegrillt, während in den asiatischen und afrikanischen Ländern überwiegend gedünstet und gekocht wird. Beim Braten steigt die Konzentration von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen deutlich an. So enthalten 200 g Steak 10 µg, 200 g Kochfleisch dagegen nur 0,006 µg Benzpyrene [35]. In der Iowa Women's Health Study war das Erkrankungsrisiko für Frauen, die gut durchgegarne („well done“) Fleischzubereitungen vorzogen, gegenüber denen von nur halbgaren („rare“) Produkten, signifikant erhöht [36]. Neuere Daten zeigen, daß heterozyklische Amine aus „well done Steaks“ das Brustkrebsrisiko nur dann erhöhten, wenn ein genetischer Polymorphismus in Form der „High activity“-N-Acetyltransferase-2 [37, 38] oder einer homozygoten Deletion der Glutathion-S-Transferase (M1 oder T1)-Gene vorlag [39].

## Fett

Nahrungsfette spielen eine große Rolle in der täglichen Ernährung (Tab. 3). Es wird angenommen, daß Nahrungsfette die hauptsächlichen Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs darstellen, da der nationale Verbrauch mit den

**Tabelle 2:** Einfluß des Körpergewichts (Body Mass Index, BMI) auf das Risiko der Entwicklung von Brustkrebs in Relation zum menopausalen Status; nach [25]

| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Kindheit/<br>Adoleszenz | Prämenopause<br>Odds ratio (95 %-CI) | Postmenopause<br>Odds ratio (95 %-CI) |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| < 21,7                      |                         | 1                                    | 1                                     |
| 21,7–23,7                   | Keine                   | 0,93 (0,7–1,2)                       | 1 (0,8–1,3)                           |
| 23,8–25,7                   | verfügbaren             | 0,85 (0,6–1,1)                       | 1,07 (0,8–1,4)                        |
| 25,8–28,8                   | Daten                   | 0,89 (0,6–1,2)                       | 1,21 (1,0–1,5)                        |
| > 28,8                      |                         | 0,67 (0,5–0,9)                       | 1,39 (1,1–1,8)                        |
|                             |                         | 4,29 <sup>a</sup>                    | 10,81 <sup>b</sup>                    |

<sup>a</sup>p < 0,05; <sup>b</sup>p < 0,01 im Trend

**Tabelle 3:** Zusammenfassung der wichtigsten Nahrungsfette, ihr Vorkommen und ihre Wirkungen auf den Organismus [40]

| Nahrungsfett                           | Enthalten in                                                                                          | Wirkungen auf den Organismus                                                                                                                         |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gesättigte Fettsäuren                  | Fleisch- und Milchprodukten                                                                           | Erhöhung des Herzinfarktrisikos                                                                                                                      |
| Einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFA) | Olivöl, Distelöl, Rapsöl                                                                              | Minderung des Herzinfarktrisikos, Senkung des Cholesterinspiegels, verminderte Atherosklerose, Hemmung der Entstehung von verschiedenen Tumoren      |
| Omega-3-Fettsäuren (PUFA)              | Meeresfischen (v. a. Makrele, Hering, Lachs, Barbe, Thunfisch, Dorade)                                | Senkung des Cholesterinspiegels, verminderte Atherosklerose, Senkung des Blutdrucks, Hemmung der Ausbildung von Tumoren, entzündungshemmende Wirkung |
| Omega-6-Fettsäuren (PUFA)              | Sonnenblumen- und Maisöl                                                                              | Möglicherweise Erhöhung des Brustkrebsrisikos                                                                                                        |
| Gesättigte Fettsäuren, Transfettsäuren | Entstehung bei Härtung pflanzlicher Öle, wie z. B. Frittierfett, Margarine, Kekse, Chips, Salatsaucen | Erhöhung des Cholesterinspiegels, Erhöhung des Herzinfarktrisikos und der Tumorentstehung                                                            |

internationalen Unterschieden in Verbindung gebracht werden konnte. In einer retrospektiven Studie mit 2599 Patientinnen mit Brustkrebs und 2588 Kontrollen konnten eine erhöhte Kalorienzufuhr, vermehrte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren, Zucker und Alkohol signifikant mit einer erhöhten Inzidenz von Brustkrebs korreliert werden [41]. Zwischen dem Fettanteil in der Nahrung, dem Körperfettanteil und der Serumestradiolkonzentration besteht eine Korrelation, wobei dieser Effekt bei postmenopausalen Frauen stärker nachweisbar war [26, 42, 43]. Im Gegensatz dazu können einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (hoher Gehalt in kaltgepresstem Olivenöl und Keimöl) das Brustkrebsrisiko um bis zu 30 % vermindern [25]. Die Bedeutung des kaltgepressten Olivenöls als Hauptfettquelle tritt immer mehr in den Vordergrund, vor allem wegen seines hohen Gehalts an Ölsäure, einer einfach ungesättigten Fettsäure (MUFA, monounsaturated fatty acids), und nennenswerter Mengen von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure sowie Squalenen, welche antiinflammatorische und immunsuppressive Effekte aufweisen. Zudem sind diese reich an Antioxidativa, die ebenfalls präventiv wirken [10, 44]. Im Fall des Mammakarzinoms zeigten Tierexperimente und epidemiologische Studien, daß Olivenöl präventiv wirkt, obwohl die statistischen Beweise moderat ausfallen [45]. Zur Zeit wird, trotz statistischer Schwierigkeiten und Studiendefiziten, ein protektiver Effekt von Olivenöl diskutiert. Es wird angenommen, daß an Ölsäure reiche Ernährung die Tumorgenese hemmt, indem die Linolensäure-Arachidonsäure-Prostaglandin-Metabolisierung beeinflusst wird [46]. Andererseits ist zu vermuten, daß Frauen, die mehr Olivenöl zu sich nehmen, auch häufiger Salate essen und sich wohl auch sonst gesünder ernähren und verhalten.

Fischöl enthält große Mengen an PUFA (polyunsaturated fatty acids). Dies könnte die Zunahme von ca. 35,5 % der Brustkrebsinzidenz in Japan in den Jahren 1960–1980 parallel zur Verringerung des traditionell hohen Fischölverbrauchs erklären [13, 47]. Eher ernüchternd fallen dagegen die Ergebnisse zweier großer US-Kohortenstudien mit mehr als 130.000 Frauen und rund 4000 Mammakarzinomen aus [48–50]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Gesamtfetzzufuhr, dem Verhältnis gesättigter zu ungesättigten Fettsäuren und der Herkunft der Fette konnte hier nicht nachgewiesen werden. Auch in einer Metaanalyse von acht prospektiven Studien mit 7329 Brustkrebsfällen unter 351.821 Frauen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen tierischen vs. pflanzlichen Fettquellen oder dem menopausalen Status [51]. Die derzeit verfügbaren Daten lassen den Schluß zu, daß die Rolle der Nahrungsfette für die Brustkrebsentstehung eher gering ist.

### Phytoestrogene

Wegen der geringen Mammakarzinominzidenz in Japan und anderen Staaten mit sojareicher Ernährung wurden Sojaprodukte als Protektivum gegen Brustkrebs angesehen. Phytoestrogene und ihre Metaboliten zeigen etliche positive Wirkungen auf Tumorzellen *in vitro*. Phytoestrogene haben einen schwachen estrogenen Effekt, der bei der prämenopausalen Frau über eine Blockierung der Estrogenrezeptoren den Einfluß der endogenen Estrogene reduzieren und so protektiv wirken kann. Isoflavonoide (z. B. Genistein, Daidzein, Equol, Desmethylandolensin) kommen hauptsächlich in Soja vor, während Lignane (makromolekulare hydrophobische Verbindungen wie Enterodiol, Enterolacton und Matairesinol) in Leinsamen,

Vollkornprodukten und etlichen Früchten und Gemüse vorkommen.

Sowohl der Estrogenstoffwechsel als auch das Brustkrebsrisiko stehen in enger Verbindung mit der Ernährung, wobei Brustkrebspatienten andere Ernährungsmuster als gesunde Personen aufweisen. Gemüse aus der Brassicagattung, wie Broccoli, enthält eine phytochemische Substanz (Indol-3-Carbinol), die den Estrogenmetabolismus beeinflussen und das Verhältnis von 2- zu 16-Hydroxyestron steigern kann. Eine Abnahme wurde mit erhöhtem Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht [52, 53]. Interessanterweise fand sich eine höhere Konzentration von 2-Hydroxyestron bei japanischen Frauen und bei Frauen mit einem erhöhten Konsum von Broccoli, wohingegen Brustkrebspatientinnen eine höhere Konzentration von 16 $\alpha$ -Hydroxyestron aufwiesen [54].

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 144 Studienpaaren fand sich eine signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos bei Frauen mit erhöhter urinärer Ausscheidung für den Isoflavonmetaboliten Equol und den Lignanmetaboliten Enterolacton [55]. In einer prospektiven Multicenter-Studie zum Effekt von Soja mit 34.759 japanischen Frauen, traten 427 Fälle von Mammakarzinomen während der Beobachtungszeit auf [56]. Abhängig von der Sojaaufnahme variierte das relative Brustkrebsrisiko zwischen 0,99 und 1,07, wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren. Bei nichtasiatischen US-Frauen zeigten Phytoestrogene in den normalen Konzentrationen (eine durchschnittliche Einnahme ist äquivalent mit weniger als eine Portion Tofu pro Woche) nur eine geringe Wirkung auf das Brustkrebsrisiko [57]. Eine Metaanalyse von Kohortenstudien [51] belegt keine bedeutsame Reduktion des Brustkrebsrisikos durch erhöhten Obst- und Gemüseverzehr.

Eine erhöhte Sojaaufnahme während der Adoleszenz könnte das Risiko der Entstehung von Brustkrebs im späteren Leben senken [58]. Andererseits könnte eine vermehrte Sojaaufnahme bzw. vegetarische Ernährung in der Schwangerschaft bzw. in den ersten Lebensmonaten auch negative Auswirkungen haben. So wurde bei Vegetarierinnen eine 5fach höhere Inzidenz an Hypospadien bei neugeborenen Knaben berichtet [59]. Im Rattenmodell mit Genistein wurde eine dem Diethylstilbestrol vergleichbare Rate endometroider Adenokarzinome induziert [60]. Obwohl die positive Wirkung von Sojaprodukten auf die Entwicklung von Brustkrebs sowie andere positive Effekte (Osteoporoseprävention, Lipidstoffwechsel, kognitive Funktionen) noch nicht eindeutig geklärt sind [61], wurde eine Anreicherung der Ernährung mit Sojaprodukten, Getreide, Gemüse und Früchten empfohlen [62]. Zur Zeit gibt es keine ausreichenden Daten für die Supplementierung von Isoflavonen als Tabletten oder anderen Applikationsformen.

### Vitamine und Selen

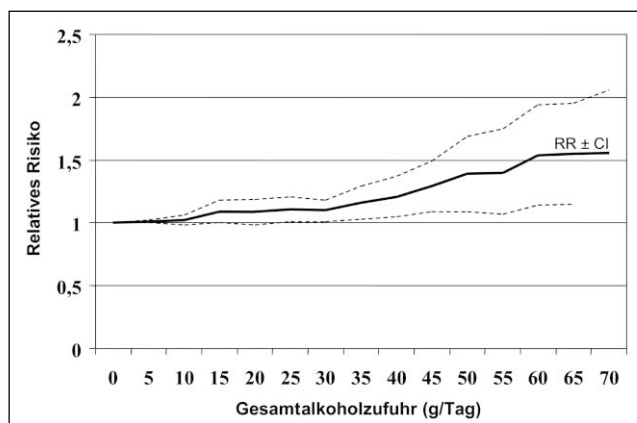
Antioxidanzien sind leicht oxidierbare Moleküle, die durch ihr niedriges Redoxpotential andere Stoffe bzw. Zellbestandteile vor unerwünschter Oxidation schützen. Vor allem Carotine (z. B. Lycopin in Tomaten), Alpha- und Beta-Carotin (in Karotten), Vitamin C (z. B. in Zitrusfrüchten) und Vitamin E spielen in diesem Zusammenhang eine große Rolle. Da Antioxidanzien aufgrund ihrer Wirkung die Entstehung der freien Radikale verhindern können, wird ihnen eine präventive Funktion beigemessen. Das Interesse an Nahrungsergänzungsmitteln (Vitamine, Spurenelemente) ist in den letzten Jahren enorm gestiegen. Mittlerweile benutzten ca. 30 % der Bevölkerung in den USA solche Ergänzungsmittel [63]. Auf Grundlage einer

antioxidativen Wirkung wird angenommen, daß Derivate von Vitamin A ( $\alpha$ -Caroten,  $\beta$ -Caroten, Retinol), B und E (Tocopherol) sowie Selen eine wichtige Rolle als Radikalfänger spielen. Diese Substanzen schützen Lipide vor einer Peroxidation durch Radikale, nehmen an der DNA-Reparatur teil, stimulieren das Immunsystem und üben unterschiedliche antikarzinogene Wirkungen aus. B-Vitamine wirken bei der DNA-Synthese, -Reparatur und -Methylierung mit und sollen ebenfalls protektiv auf die Karzinogenese wirken.

In der Women's Health Study (> 40.000 Teilnehmerinnen) konnte die tägliche Verabreichung von 50 mg  $\beta$ -Carotin die Inzidenz von neoplastischen und kardiovaskulären Erkrankungen sowie die Mortalität nicht signifikant vermindern [64]. Nur eine gelbe Tönung der Haut konnte beobachtet werden. Veronesi et al. [65] konnte keine Wirkung von Fenretiniden bei der sekundären Prävention eines Mammakarzinoms demonstrieren. Zur Zeit existieren keine zuverlässigen Daten zur Prävention von Mammakarzinomen durch Carotenoide [66, 67].

Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie ( $n = 27.075$ ; Maryland, USA) mit 195 Brustkrebspatientinnen demonstrierte keinen protektiven Effekt von B-Vitaminen, mit Ausnahme des Vitamin B<sub>12</sub>, die bei Brustkrebspatientinnen niedriger waren [68]. Protektive Wirkungen von Folsäure wurden aber bei Frauen mit regelmäßigem Alkoholkonsum und starken Rauchern beobachtet [69, 70].

Selen als freier Radikalfänger ist ein wesentlicher Bestandteil der antioxidativ wirkenden Glutathionperoxidase. Außerdem hemmt Selen direkt die Epithelproliferation durch Matrixdegradierung, welche zu einer Inhibition der Angiogenese führt, ein obligatorischer Faktor für das Wachstum von soliden Tumoren [71]. Eine finnische Untersuchung mit 39.268 Männern und Frauen konnte keine Unterschiede in der Serumselelenkonzentration von später an Brustkrebs erkrankten Frauen gegenüber Gesunden nachweisen [72]. Für Männer wurde eine protektive Wirkung von Selen bei Magen- und Lungentumoren postuliert. Die Beziehung zwischen 17 Mikrobestandteilen und Brustkrebsrisiko wurde in einer Fall-Kontroll-Studie zwischen 1993 und 1999 untersucht [73]. Eine mögliche Bedeutung kommt danach nur dem Vitamin C ( $OR = 0,23$ ) und Lycopren ( $OR = 0,64$ ) zu. Insgesamt bleibt festzustellen, daß bei ausgewogener, gesunder Ernährung die Bedeutung von Vitaminen und Spurenelementen für die Brustkrebsentstehung sehr fraglich erscheint. Eine Vitamin-substitution kann eine ungesunde Ernährung, Übergewicht, körperliche Inaktivität oder Genußmittelabusus etc. nicht kompensieren [63].



**Abbildung 2:** Korrelation zwischen täglichem Alkoholkonsum und Brustkrebs; nach [76]

## Alkohol und Tabak

Moderater, aber regelmäßiger Alkoholkonsum gehört in vielen Industrieländern zum normalen Lebensstandard. Zunehmend mehrten sich Berichte, wonach mäßiger Alkoholkonsum sogar einen protektiven Einfluß auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben soll. Ethanol selbst ist kein Karzinogen, wird aber zu potentiellen Karzinogenen metabolisiert. Alkohol führt zu oxidativen Reaktionen in der Leber, so daß durch Enzyminduktionen andere karzinogene Substanzen entstehen oder nicht metabolisiert werden können. Alkohol erhöht die Zellmembranpermeabilität, so daß Karzinogene leichter in die Zelle transportiert werden können, steigert im Tiermodell die Proliferation der Brustepithelien und erhöht die Estrogenkonzentrationen im Serum [74]. Ein Zusammenhang von Alkohol und Brustkrebs wäre von großem präventivem Interesse, da dieser Risikofaktor leicht vermieden werden könnte.

In der bisher größten Fall-Kontroll-Studie mit 2569 Brustkrebspatientinnen und 2588 Kontrollpersonen wurde eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt [75]. Die multivariate OR war 1,21 für Alkoholkonsumenten von < 5,87 g/Tag, beziehungsweise 1,23/1,19/1,21 für Patientinnen mit einer Alkoholzufuhr von 5,88–13,40/13,41–24,55/24,56–27,60 g/Tag. Die multivariate OR stieg auf 1,41 bei einem Alkoholkonsum von mehr als 27,6 g/Tag an. Tendenziell war das Krebsrisiko signifikant erhöht ( $\chi^2 = 12,28$ ;  $p < 0,0005$ ), mit einer OR von 1,80 bei prämenopausalen Frauen, aber nicht bei postmenopausalen Patientinnen. Die Menge und Dauer des Alkoholkonsums waren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Brustkrebses assoziiert. In einer Metaanalyse von sechs Studien mit 322.647 Frauen (darunter 4335 Mammakarzinome) zeigte sich zwischen dem Brustkrebsrisiko und einer regelmäßigen Alkoholaufnahme ein linearer Zusammenhang (Abb. 2) [76]. Demnach würde keine „tolerierbare tägliche Alkoholeinnahme“ existieren. Dagegen zeigte sich in einer Metaanalyse, daß nur ein kleiner Prozentsatz der Brustkrebsfälle alkoholbedingt ist [77]. Auch ein vermuteter Zusammenhang zwischen erhöhtem Brustkrebsrisiko und Mißbrauch von Alkohol im Jugendalter bestätigte sich in einer Fall-Kontroll-Studie nicht [78]. Einzelne Unterschiede in der Wirkung des Ethanols auf das Brustepithel könnten durch genetische Polymorphismen der Glutathion-S-Transferasen M1 und T1 sowie der Alkoholdehydrogenase II bedingt sein [79].

Terry et al. [80] berichteten über einen positiven Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Brustkrebsrisiko. Verglichen mit Nichtrauchern waren Frauen, die über 40 Jahre und/oder mehr als 20 Zigaretten/Tag geraucht hatten, am meisten gefährdet ( $RR = 1,83$ ; 95 %-CI: 1,29–2,61). In Schweden ließ sich zwischen 1960 und 1994 parallel zum Anstieg von Lungenkrebs in der weiblichen Bevölkerung auch eine lineare Zunahme an Brustkrebs, besonders bei prämenopausalen Frauen, nachweisen [81]. Die karzinogene Wirkung des Rauchens wird primär mit den Effekten der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tabak und genetischen Polymorphismen in der N-Acetyltransferase-2 erklärt [38, 82]. Rauchen könnte aber auch präventiv wirken [83, 84]. Diese Risikoreduktion wurde mit einer antiestrogenen Wirkung des Rauchens erklärt. Passives Rauchen führte in einer prospektiven US-Studie [85] mit 146.488 Nichtraucherinnen und 12 Jahren Follow-up zu keiner signifikanten Risikoerhöhung, während in einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie [86] mit 2317 Brustkrebspatientinnen für prämenopausale Frauen und aktives oder passives Rauchen eine signifikante Risikoerhöhung belegt wurde.

## Hormontherapie

Die Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva war – unabhängig vom Alter bei Beginn und während der Anwendung – ohne nachweisbaren Effekt auf das Mammakarzinomrisiko [87].

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Hormontherapie in der Postmenopause (HTP) zu einer signifikanten Steigerung des Brustkrebsrisikos beiträgt [4, 88]. Auch wenn noch keine abschließende Bewertung des tatsächlichen Risikos unter einer laufenden Hormontherapie getroffen werden kann, kommt es unter bzw. nach HTP in den ersten 5 Jahren (J) zu keiner signifikanten Erhöhung des relativen Risikos (RR 1,23 gegenüber HTP < 5 J: 1,0), während eine längere Einnahmedauer mit einem moderaten Anstieg des Risikos (5–10 J: 1,31–1,45; > 10 J: 1,24–1,56) einherging, wobei sich das Risiko 4–5 Jahre nach Absetzen der HTP wieder normalisierte [89]. Die marmakarzinombedingte wie auch die Gesamtmortalität war aber wiederum geringer als bei Frauen ohne HTP. Es ist also anzunehmen, daß unter der HTP vorzugsweise hormonsensitive Tumoren auftreten. Ein Gestagenzusatz bedingte eher eine Risikosteigerung gegenüber der alleinigen Estrogengabe [90]. Folglich warnte die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) unlängst vor einer unkritischen Anwendung von Hormontherapien (Estrogen allein oder in Kombination mit Gestagenen) in der Postmenopause [91].

## Reproduktion

Wegen der Hormonabhängigkeit von Mammakarzinomen wurde immer wieder nach einem Zusammenhang von hormonalen Änderungen im Leben der Frau und der Mammakarzinomentstehung gefahndet. Untersuchungen über mögliche Zusammenhänge von intrauterinem Milieu und dem späteren Auftreten eines Mammakarzinoms haben zu konträren Ergebnissen geführt. So wurden Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit (< 33. SSW), Neugeborenenikterus und Zwillingschwangerschaft sowie Präeklampsie mit dem Risiko für das spätere Auftreten eines Mammakarzinoms in Verbindung gebracht [92–95]. Die Risikoveränderung bei den verschiedenen Erkrankungen wurde auf Konzentrationsänderungen von Estrogenen, IGF-1, Progesteron, Androgenen, Cortisol, Insulin etc. zurückgeführt. In einer kritischen Analyse [96] der Studien zur Reproduktion fand sich ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko für Zwillinge bzw. hohes Geburtsgewicht (> 4000 g gegenüber 2500–2999 g) und ein um 20–35 % vermindertes Erkrankungsrisiko für gestillte Kinder. Vermutete Zusammenhänge mit Geburtslänge, Plazentagewicht und Tragzeit konnten in diesem Übersichtsartikel nicht bestätigt werden. „Jugendlichem“ Alter bei der ersten ausgetragenen Schwangerschaft und Stillen wurde eine protektive Wirkung zuerkannt [97]. In einer Fall-Kontroll-Studie aus North Carolina (USA) [87] fand sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Abort oder ausgetragener Schwangerschaft. Stillen war auch nur dann mit einer signifikanten Risikoverminderung verbunden, wenn es vor dem 20. Lebensjahr erfolgt war. In einer Analyse von 47 Studien aus 30 Ländern zeigte sich, daß Frauen mit Brustkrebs weniger Kinder geboren (2,2 vs. 2,6 Kinder) und weniger häufig (71 % vs. 79 %) und kürzer (9,8 vs. 15,6 Monate) gestillt hatten. Das relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, sank um 4,3 % (95 %-CI: 2,9–5,8;  $p < 0,0001$ ) pro 12 Monate Stillzeit und um 7,0 % (95 %-CI: 5,0–9,0;  $p < 0,0001$ ) pro Geburt [98].

Die Hypothese, daß mit dem Stillen möglicherweise ein Tumovirus übertragen wurde, scheint nicht zutreffend. Titus-Ernsthoff et al. [99] untersuchten in einer großen Fall-Kontroll-Studie gestillte Frauen von Müttern, die später ein Mammakarzinom entwickelten. Es konnte kein erhöhtes Risiko für Töchter von später an Brustkrebs erkrankten Frauen gefunden werden.

## Körperliche Aktivität

Die präventive Wirkung physischer Aktivität und Gymnastik wird durch eine Stimulierung des Immunsystems und eine verminderte Estrogenproduktion während der Erholungsphase erklärt [100]. Eine retrospektive Befragung von 1945 sportlich aktiven und 1995 inaktiven College-Studentinnen ergab nach durchschnittlich 16 Jahren eine Abnahme des Brustkrebsrisikos um 40 % für die Sportlerinnen, wobei die Risikoreduktion mit 80 % bis zum 45. Lebensjahr gravierend und in der Postmenopause noch nachweisbar war [101]. In der NHS konnte eine Risikoreduktion durch physische Aktivität bei Frauen zwischen 30 und 35 Jahren festgestellt werden, wobei dieser Effekt nur bei mehr als 6 Stunden körperlicher Aktivität pro Woche signifikant war [102]. Dagegen scheint körperliche Aktivität in der Postmenopause das Brustkrebsrisiko nicht zu verändern [103].

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen physischer Aktivität und Brustkrebs konnte auch in der Mehrzahl der untersuchten 41 Studien mit insgesamt 108.031 Brustkrebspatientinnen identifiziert werden [104]. Die sportliche Aktivität darf jedoch nicht isoliert betrachtet werden. So wiesen schlanke sportlich aktive Frauen ein geringeres Brustkrebsrisiko (RR = 0,57) gegenüber dicken sportlich aktiven (RR = 0,92) und sportlich inaktiven Frauen (RR = 1,0) auf, was auf weitere Risikofaktoren schließen läßt [105]. Eine weitere Studie mit 9536 gleichgeschlechtlichen Zwillingen im Alter zwischen 42 und 70 Jahren, die einen Fragebogen über ihre Arbeit und Freizeit beantworteten, offenbarte keine bedeutsamen Zusammenhänge zwischen physischer Aktivität (Freizeitaktivität, Arbeitsaktivität) und Brustkrebs [106].

## Streß

Prospektive Untersuchungen an 26.936 postmenopausalen Frauen in der Nurses' Health Study [107] und die Ergebnisse verschiedener Fall-Kontroll-Studien [108, 109] ließen keinen direkten Zusammenhang von beruflicher Belastung oder einschneidenden Erlebnissen (Krankheit, Scheidung, Arbeitsplatzverlust) und der Brustkrebsinzidenz erkennen.

**Tabelle 4:** Prävention von Brustkrebs (adaptiert nach den NCI Recommendations [112])

- Präventive Maßnahmen von Kindheit an
- Obst und Gemüse mehrmals täglich
- Ballaststoffreiche Nahrung (z. B. Zerealien und Sojaprodukte)
- Beibehaltung eines idealen Körpergewichtes (BMI 20–25)
- Vermeidung von Tierfetten (Ersatz durch Pflanzenöl und Fischöl sollte angestrebt werden)
- Aufnahme von rotem Fleisch bis zu 140 g/Tag
- Nahrungsergänzungsmittel (Vitamin- und Spurenelementpräparate) sind nicht erforderlich
- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Vermeidung von Alkohol und Zigaretten

## Nacharbeit

Neuerdings wurde ein Zusammenhang zwischen Nacharbeit und Brustkrebsrisiko vermutet. Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen Lichtexposition bei Nacharbeit und dem Risiko der Entstehung von Mammakarzinomen [110, 111]. Das Brustkrebsrisiko korrelierte mit der Anzahl der wöchentlichen Stunden und der Zahl der Jahre der Nacharbeit. Eine Lichtexposition könnte mit Hemmung der Melatoninproduktion in der Epiphyse und der daraus resultierenden vermehrten Synthese von Estrogenen aus den Ovarien zusammenhängen. Die Zusammenhänge zwischen Nacharbeit und Brustkrebsrisiko waren statistisch nur schwach oder nicht signifikant. Zusätzlich zur Nacharbeit müssen unbedingt weitere Risikofaktoren (Ernährung, Partus, Art der Tätigkeit, körperliche Aktivität etc.) berücksichtigt werden.

## Zusammenfassung

Die bis heute verfügbaren Daten unterstützen die Hypothese, daß die Entwicklung von Mammakarzinomen durch Ernährungsfaktoren und Lebensgewohnheiten beeinflusst werden kann. Insbesondere die Daten für Parität, Stillen, Übergewicht und Hormonanwendungen in der Postmenopause lassen mögliche Zusammenhänge sehr wahrscheinlich werden. Die Karzinogenese stellt einen multifaktoriellen Prozeß mit limitierendem Einfluß isolierter Faktoren dar. Epidemiologische Studien beinhalten selbst bei noch so guter Anlage eine Vielzahl von Bias, die Einfluß auf das Studienergebnis haben. So werden Frauen mit einem „normalen“ Körpergewicht sich insgesamt gesünder ernähren, eher körperlich aktiv sein, Genußmittel meiden und auch sonst mehr auf ihre Gesundheit und Umgebung achten als Übergewichtige. Insgesamt muß deshalb vom Kindesalter an zu einer Lebensweise geraten werden, die neben gesunder und abwechslungsreicher Ernährung körperliche Aktivität, Verzicht auf Genußmittel und eine „saubere“ Umwelt beinhaltet (Tabelle 4).

## Literatur

1. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 564–71.
2. Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002; 86: 723–7.
3. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78–85.
4. WHI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative (WHI) randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
5. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet, and estrogens. *Urology* 2001; 57: 31–8.
6. Lacey JV, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 82–8.
7. Leung GM, Thach TQ, Lam TH, Hedley AJ, Foo W, Fielding R, Yip PS, Lau EM, Wong CM. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973 and 1999: an age-period-cohort analysis. *Br J Cancer* 2002; 87: 982–8.
8. Willett WC. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 3–8.
9. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861–8.
10. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 869–73.
11. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23–47.
12. Harmer C, Staples M, Kavanagh AM. Evaluation of breast cancer incidence: is the increase due entirely to mammographic screening? *Cancer Causes Control* 1999; 10: 333–7.
13. Kurihara M, Aoki K, Tominaga S. Cancer mortality statistics in the world. *Univ Nagoya Press*, 1984.
14. Hin-Peng L. Diet and breast cancer: an epidemiologist's perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 28: 115–9.
15. Robert Koch Institut. Evaluation of cancer incidence in Germany, 1998; <http://www.rki.de/GBE/KREBS/KREBS.HTM> 2002.
16. Deapen D, Liu L, Perkins C, Bernstein L, Ross RK. Rapidly rising breast cancer incidence rates among Asian-American women. *Int J Cancer* 2002; 99: 747–50.
17. Zeeb H, Razum O, Blettner M, Stegmaier C. Transition in cancer patterns among Turks residing in Germany. *Eur J Cancer* 2002; 38: 705–11.
18. International Obesity Task Force. Controlling the global obesity epidemic. <http://www.ietf.org/> (2002)
19. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421–30.
20. Merzenich H, Boeing H, Wahrendorf J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 217–24.
21. Stoll BA. Western diet, early puberty, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49: 187–93.
22. Hilakivi-Clarke L, Forsen T, Eriksson JG, Luoto R, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Tallness and overweight during childhood have opposing effects on breast cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85: 1680–4.
23. Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Leroy M, Maunoury-Lefebvre C, Thomas-Desrousseaux P, Dewailly D. Obesity and serum luteinizing hormone level have an independent and opposite effect on the serum inhibin B level in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 281–7.
24. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276–85.
25. Favero A, Parpinel M, Franceschi S. Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study. *Biomed Pharmacother* 1998; 52: 109–15.
26. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 81–9.
27. Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 47–59.
28. Franson K, Rossner S. Fat intake and food choices during weight reduction with diet, behavioural modification and a lipase inhibitor. *J Intern Med* 2000; 247: 607–14.
29. Vioque J, Torres A, Quiles J. Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1683–8.
30. Røksahm TE, Tretli S. Breast cancer incidence in food- vs non-food-producing areas in Norway: possible beneficial effects of World War II. *Br J Cancer* 2002; 86: 362–6.
31. Tretli S, Gaard M. Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 507–12.
32. Lawson JS. The link between socioeconomic status and breast cancer – a possible explanation. *Scand J Public Health* 1999; 27: 203–5.
33. Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Lumey LH. Diet in adolescence and the risk of breast cancer: results of the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 189–99.
34. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson VL, van den Brandt PA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 78–85.
35. El-Bayoumy K. Environmental carcinogens that may be involved in human breast cancer etiology. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 585–90.
36. Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, Cerhan JR, Moore D, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH, Sellers TA, Folsom AR. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1724–9.
37. Deitz AC, Zheng W, Leff MA, Gross M, Wen WQ, Doll MA, Xiao GH, Folsom AR, Hein DW. N-Acetyltransferase-2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 905–10.
38. Kraljic M, Ghadirian P, Richer C, Sinnett H, Gandini S, Perret C, Lacroix A, Labuda D, Sinnett D. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001; 92: 220–5.
39. Zheng W, Wen WQ, Gustafson DR, Gross M, Cerhan JR, Folsom AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 74: 9–16.
40. Mylonas I, Briesse V. Die mediterrane Kost als präventive Ernährungsform. *Frauenarzt* 2002; 43: 154–60.
41. Favero A, Parpinel M, Montella M. Energy sources and risk of cancer of the breast and colon-rectum in Italy. *Adv Exp Med Biol* 1999; 472: 51–5.
42. Ballard-Barbash R, Forman MR, Kipnis V. Dietary fat, serum estrogen levels, and breast cancer risk: a multifaceted story [editorial]. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 492–4.
43. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 529–34.
44. Alarcon IL, Barranco MD, Motilva V, Herrerias JM. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 933–50.
45. Willett WC. Dietary fat and breast cancer. *Toxicol Sci* 1999; 52: 127–46.
46. Cohen LA. Fat and endocrine-responsive cancer in animals. *Prev Med* 1987; 16: 468–74.
47. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer* 2002; 94: 272–81.

48. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, Rosner B, Willett WC. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 914–20.
49. Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Hunter DJ, Willett WC. Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 826–35.
50. Velie E, Kullendorff M, Schairer C, Block G, Albanes D, Schatzkin A. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 833–9.
51. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001; 92: 767–74.
52. Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 773–9.
53. Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Macronutrient intake and estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 1–10.
54. Brignall MS. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. *Altern Med Rev* 2001; 6: 580–9.
55. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-estrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990–4.
56. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, Mabuchi K. Soy foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 1999; 81: 1248–56.
57. Horn-Ross PL, John EM, Lee M, Stewart SL, Koo J, Sakoda LC, Shiau AC, Goldstein J, Davis P, Perez-Stable EJ. Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population: the Bay Area Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 434–41.
58. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 483–8.
59. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int* 2000; 85: 107–13.
60. Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein. *Cancer Res* 2001; 61: 4325–8.
61. Messina M, Gardner C, Barnes S. Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: commentary on the fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. *J Nutr* 2002; 132: 547S–551S.
62. The North American Menopause Society. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 215–29.
63. Willett WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001; 345: 1819–24.
64. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2102–6.
65. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A, Formelli F, Mariani L, Decensi A, Camerini T, Del Turco MR, Di Mauro MG, Muraca MG, Del Vecchio M, Pinto C, D'Aiuto G, Boni C, Campa T, Magni A, Miceli R, Perloff M, Malone WF, Sporn MB. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1847–56.
66. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease, and age-related macular degeneration: a review of recent research. *Nutr Rev* 1999; 57: 201–14.
67. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA* 2003; 289: 537–8.
68. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 209–17.
69. Kim YI. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Nutr Rev* 1999; 57: 314–21.
70. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, Thorneau TM, Folsom AR. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12: 420–8.
71. Jiang C, Jiang W, Ip C, Ganther H, Lu J. Selenium-induced inhibition of angiogenesis in mammary cancer at chemopreventive levels of intake. *Mol Carcinog* 1999; 26: 213–25.
72. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Alfthan G, Aaran RK, Hakama M, Hakulinen T, Peto R, Teppo L. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 864–8.
73. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91: 260–3.
74. Kohlmeier L. Biomarkers of fatty acid exposure and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1548S–1556S.
75. Ferraroni M, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1403–9.

76. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535–40.
77. Anonymous Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234–45.
78. Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 271–8.
79. Sturmer T, Wang-Gohrke S, Arndt V, Boeing H, Kong X, Kreienberg R, Brenner H. Interaction between alcohol dehydrogenase II gene, alcohol consumption, and risk for breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 519–23.
80. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? *Int J Cancer* 2002; 100: 723–8.
81. Manjer J, Janzon L. Covariance of breast cancer incidence with smoking-, oestrogen- and diet-related cancers in pre- and postmenopausal women in Sweden. *Med Hypotheses* 1999; 52: 561–8.
82. Welp EA, Weiderpass E, Boffetta P, Vainio H, Vasama-Neuvonen K, Petralia S, Partanen TJ. Environmental risk factors of breast cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 3–7.
83. Gammon MD, Schoenberg JB, Teitelbaum SL, Brinton LA, Potischman N, Swanson CA, Brogan DJ, Coates RJ, Malone KE, Stanford JL. Cigarette smoking and breast cancer risk among young women (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 583–90.
84. Ghadirian P, Lacroix A, Perret C, Maisonneuve P, Boyle P. Sociodemographic characteristics, smoking, medical and family history, and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1998; 22: 485–94.
85. Wartenberg D, Calle EE, Thun MJ, Heath CWJ, Lally C, Woodruff T. Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1666–73.
86. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994–97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 211–21.
87. Marcus PM, Baird DD, Millikan RC, Moorman PG, Qaqish B, Newman B. Adolescent reproductive events and subsequent breast cancer risk. *Am J Public Health* 1999; 89: 1244–7.
88. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
89. Beckmann MW, Jap D, Kuschel B, Dall P, Lux MP, Hanstein B, Bender HG. Ovarielle Steroidhormone und Anti-Östrogene: Risiken zu und Prävention in der Karzinogenese der Mamma und des Endometriums in der Postmenopause. *Geburtsh Frauenheilk* 2000; 60: 77–85.
90. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328–32.
91. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *JAMA* 2003; 289: 537–8.
92. Cerhan JR, Kushi LH, Olson JE, Rich SS, Zheng W, Folsom AR, Sellers TA. Twinship and risk of postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 261–5.
93. Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L, Adami HQ, Trichopoulos D. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 71–6.
94. Innes KE, Byers TE. Preeclampsia and breast cancer risk. *Epidemiology* 1999; 10: 722–32.
95. McCormack VA, Dos SS I, De Stavola BL, Mohsen R, Leon DA, Lithell HO. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of Swedish cohort. *BMJ* 2003; 326: 248.
96. Potischman N, Troisi R. In-utero and early life exposures in relation to risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 561–73.
97. Wohlfahrt J, Andersen PK, Mouridsen HT, Adami HO, Melbye M. Reproductive history and stage of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1325–30.
98. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
99. Titus-Ernstoff L, Egan KM, Newcomb PA, Baron JA, Stampfer M, Greenberg ER, Cole BF, Ding J, Willett W, Trichopoulos D. Exposure to breast milk in infancy and adult breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 921–4.
100. Hardman AE. Physical activity and cancer risk. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 107–13.
101. Wyshak G, Frisch RE. Breast cancer among former college athletes compared to non-athletes: a 15-year follow-up. *Br J Cancer* 2000; 82: 726–30.
102. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2290–6.
103. Moore DB, Folsom AR, Mink PJ, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology* 2000; 11: 292–6.
104. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S530–S550.
105. Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer risk in women aged 20–54 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 128–35.
106. Moradi T, Adami HO, Ekblom A, Wedren S, Terry P, Floderus B, Lichtenstein P. Physical activity and risk for breast cancer: a prospective cohort study among Swedish twins. *Int J Cancer* 2002; 100: 76–81.
107. Achat H, Kawachi I, Byrne C, Hankinson S, Colditz G. A prospective study of job strain and risk of breast cancer. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 622–8.
108. Price MA, Tennant CC, Butow PN, Smith RC, Kennedy SJ, Kossoff MB, Dunn SM. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: Part II. Life event stressors, social support, defense style, and emotional control and their interactions. *Cancer* 2001; 91: 686–97.
109. Protheroe D, Turvey K, Horgan K, Benson E, Bowers D, House A. Stressful life events and difficulties and onset of breast cancer: case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1027–30.
110. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1557–62.
111. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1563–8.
112. Reynolds T. "5-a-Day for better health" program is launched in Boston. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1538–9.



**Prof. Dr. med. Bernd Gerber**

Von 1979 bis 1985 Studium der Medizin in Rostock, Deutschland. Ab 1985 Assistent am Physiologischen Institut und ab September 1986 Ausbildung an der Frauenklinik der Universität Rostock. 1987 Dissertation, 1994 Habilitation und Lehrbefugnis, 1999 apl. Professur. Arbeitsschwerpunkte sind die operative Gynäkologie und Onkologie, plastisch-ästhetische und rekonstruktive Operationen. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Nachweis von distanten Tumorzellen beim Mammakarzinom, Apoptose und Hormonabhängigkeit gynäkologischer Tumoren. Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Bisher 120 wissenschaftliche Publikationen und Buchbeiträge.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum**

**Disclaimers & Copyright**

**Datenschutzerklärung**