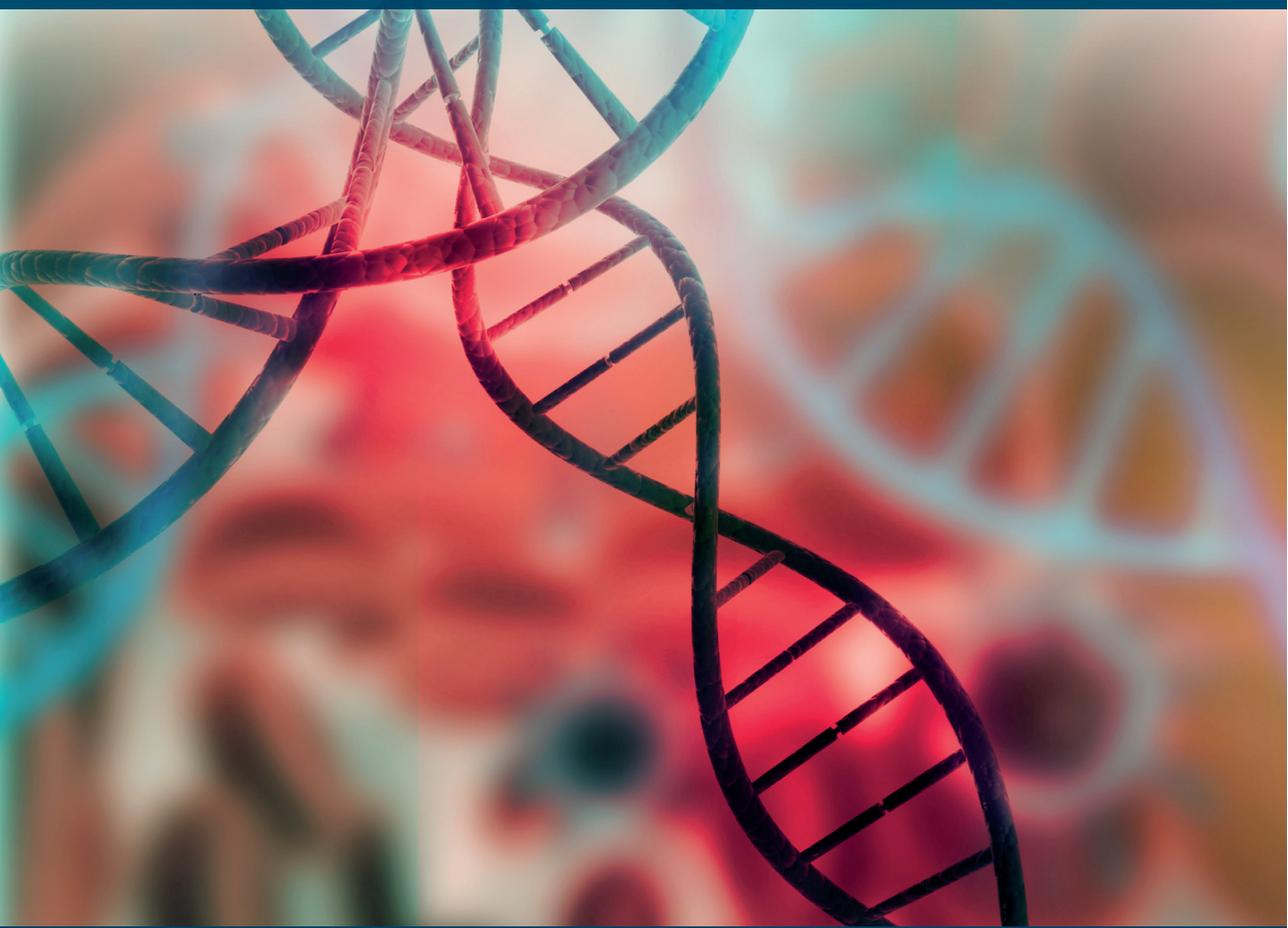


Personalisierte Krebsvorsorge und Früherkennung
herausgegeben von Hermann Delbrück

3

Brustkrebs vermeiden



Personalisierte Krebsvorsorge und Früherkennung · Band 3
herausgegeben von Hermann Delbrück

Hermann Delbrück

Brustkrebs vermeiden



PABST SCIENCE PUBLISHERS · Lengerich

*Prof. Dr. Hermann Delbrück
H.Delbrueck@t-online.de
www.krebs-rat-hilfe.de/uber-den-autor*

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Lektorat: Dirk Bittner

Titelbild: © bluebay2014 - Fotolia.com

© 2015 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich, Germany
Formatierung: Armin Vahrenhorst

Druck: www.booksfactory.de

Print: ISBN 978-3-95853-124-6

eBook: ISBN 978-3-95853-125-3 (www.ciando.com)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	9
Einleitung.....	11
I Risiken und Einflüsse	19
Allgemeines	19
Statistische Erkrankungsrisiken	28
Genetische (angeborene) Risiken und Einflüsse	32
Ernährungseinflüsse und -Risiken.....	37
Immunologische Einflüsse und Infektionen	51
Hormonelle Einflüsse	52
Demographische Risiken	57
Medikamentös und strahlenbedingte Risiken	62
Einflüsse von Vor- und Begleiterkrankungen	70
Lebensstil und Lebensgewohnheiten	73
Risiken und Einflüsse am Arbeitsplatz	78
Psychische und seelische Einflüsse	83
II Vorbeugemaßnahmen	85
Allgemeines zur Krebsvorbeugung	85
Vorbeugung bei erblich (familiär) bedingtem Brustkrebsrisiko	89
Vorbeugung durch Ernährung	93
Vorbeugung durch Stärkung der Immunabwehr und Impfungen	121
Vorbeugung durch Hormone.....	124

Vorbeugung durch Änderung von Krebs fördernden Lebensgewohnheiten	126
Empfehlungen für körperliche Aktivität und Sport.....	128
Gibt es Empfehlungen zum Alkoholkonsum?	146
Gibt es Empfehlungen zur Raucherentwöhnung?	148
Vorbeugung in der Umwelt und am Arbeitsplatz.....	167
Vorbeugung mit Medikamenten (Chemoprävention)	172
Vorbeugung mit chirurgischen Maßnahmen bei Hoch Risiko Patientinnen	179
Vorbeugung mit Naturheilmitteln	180
Vorbeugung mit alternativen Heilmethoden und Diäten	187
Vorbeugung durch Behandlung von Begleiterkrankungen.....	192
Vorbeugung durch psychotherapeutisch-seelische Maßnahmen	194
III Maßnahmen zur Früherkennung	197
Selbstuntersuchung.....	198
Ärztliche Untersuchung	200
Mammographie	201
Sonographie, Elastographie	203
Kernspintomographie	204
Biopsien zur Gewebeuntersuchung	206
Tumormarker	207
Molekulargenetische Untersuchungen.....	208
IV Argumente für und wider die gesetzliche Krebsvorsorge	211
Allgemeines zur Krebsvorsorge und Früherkennung.....	211
Fakten zum Brustkrebs-Screening	211
Spezielles zu Zielen und Nutzen der gesetzlichen Brustkrebs-Vorsorgeuntersuchung (Argumente von Befürwortern und Skeptikern)	214
Ziel 1: Brustkrebs und Krebsvorstufen frühzeitiger erkennen?.....	214
Ziel 2: Senkung der Brustkrebs-Sterblichkeit?	216
Ziel 3: Lebensverlängerung?	218

Ziel 4: Verringerung des Therapieaufwandes?	219
Ziel 5: Verbesserung der Lebensqualität?	220
Ziel 6: Günstigere Kosten / Nutzen Relation im Individualfall?	221
Ziel 7: Weniger Kosten für das Gesundheitssystem?	221
V „Falsch negative“ und „falsch positive“ Befunde	225
Zum Problem der „Überdiagnostik“ und „Überbehandlung“	226
Zum Konzept der aktiven Überwachung (active surveillance)	228
Anhang	229
Glossar	229
Weiterführende Adressen	241
Literatur	245

Vorwort

Ein weit verbreiteter Irrtum ist die Annahme, Krebs sei ein unvermeidbares Schicksal. Richtig ist, dass jeder Mensch ein persönliches Erkrankungsrisiko trägt, das er bis zu einem gewissen Grad selbst beeinflussen kann. Dies trifft auch auf das Brustkrebsrisiko zu, das man zwar nicht völlig verhindern, aber doch durch sein Verhalten deutlich reduzieren kann.

Anliegen dieses Buches ist es, auf die verschiedenen Erkrankungsgefahren hinzuweisen, da je nach individuellem Risiko unterschiedliche Präventionsmaßnahmen notwendig sind. Es richtet sich an vermeintlich Gesunde und deren Angehörige, die sich über ihr Erkrankungsrisiko und Möglichkeiten einer Vorbeugung informieren wollen. Ziel ist es, den einzelnen zu einer eigenen Kalkulation anzuregen, damit er die Entscheidung zu Vorbeugung und Vorsorge-Früherkennung autonom treffen kann.

Oft werden in den Medien Krebs verhütende Maßnahmen empfohlen, deren Wirksamkeit man durchaus kontrovers beurteilen kann. Einige sind sinnvoll, andere nutzlos, manche sogar gefährlich. Einige werden von den Krankenkassen bezahlt, für andere muss man selbst aufkommen. Sie alle werden hier erwähnt und kommentiert. Gerade medizinischen Laien fällt es häufig schwer, sinnvolle von zweifelhaften und vorwiegend kommerziell bestimmten Angeboten zu unterscheiden. Dieses Buch soll auch helfen, die Notwendigkeit der so genannten Individuellen Gesundheitsleistungen (IGel) richtig einzuschätzen. Es soll eine Entscheidungshilfe sein, ob, und wenn ja, welche vorbeugende Maßnahmen angebracht sind.

Untersuchungen zur Früherkennung, mit dem Ziel einer Heilung versprechenden Therapie, standen bislang im Zentrum der Vorsorge. Dass seit Einführung der gesetzlichen Krebsvorsorge die Sterblichkeit wegen Brustkrebs abgenommen hat, spricht für die Richtigkeit des Konzepts. Dennoch gibt es ernst zu nehmende Argumente von Skeptikern, die die Wertigkeit der derzeitigen „Krebsvorsorge“ in Frage stellen und Maßnahmen zur Vermeidung von Brustkrebs für wichtiger erachten. Argumente Für und Wider beider Präventionsstrategien werden eingehend behandelt. Sie sollen den Leser anregen, sich eine eigene Meinung zu bilden.

Die derzeitigen Untersuchungsmöglichkeiten zur Abklärung bei Krebsverdacht werden erwähnt und kommentiert. Methoden, die

Ein weit verbreiteter Irrtum ist die Annahme, Krebs sei ein unvermeidbares Schicksal

noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, sind heute überholt. Manche Aktionen sind nicht nur überflüssig, sondern auch irreführend und riskant. Das Buch soll auch vor sinnlosen Untersuchungen bewahren.

Die Beschäftigung mit dem individuellen Risiko und den Vorbeugemöglichkeiten dient der eigenen Gesundheitskompetenz. Mit diesem Buch sollen aber auch Menschen aus Bereichen des Gesundheitswesens, der Sozialversicherungen, einschließlich Ärzten angesprochen werden, die ebenso wie der Autor der Ansicht sind, dass zur Betreuung auch die Aufklärung und Verhütung von Krankheiten gehören. Nicht zuletzt soll das Buch auch eine Aufforderung an die Kosten- und Leistungsträger der Gesundheit sein, über Prioritäten bei der Krebsvorsorge nachzudenken. Das Buch sieht die Chancen primär in der Krebsvorbeugung und einer risikoadaptierten Krebsfrüherkennung.

Einleitung

Krebs galt noch vor 100 Jahren als eine Krankheit, die lediglich einen geringen Prozentsatz der Bevölkerung betraf. Um 1900 schätzte man in Europa die Gefahr an Krebs zu erkranken, als eher gering ein. Heutzutage ist die Erkrankung hingegen so weit verbreitet, dass fast jeder einen Verwandten hat, der an ihr leidet oder gelitten hat. Krebserkrankungen stellen keine Ausnahme mehr dar, sie sind praktisch zur Regel geworden.

Dies trifft besonders auf Brustkrebs zu, der sehr häufig ist. Die Furcht vor einer Brustkrebserkrankung ist berechtigt; laut Statistik erkrankt jedes 10. Neugeborene (etwa 10 %) irgendwann an diesem Krebs. Zum Glück ist der entdeckte Krebs aber nicht immer aggressiv, führt auch im weiteren Verlauf nicht regelmäßig zu Beschwerden, und erst recht nicht zum Tod. Nicht selten handelt es sich um latente Tumore, die im Volksmund „schlafende“ Karzinome genannt werden.

In **Kapitel I** werden Ursachen und Risiken genannt: Warum erkrankt die eine, warum verläuft bei ihr die Erkrankung bösartig, ja führt möglicherweise zum Tode, während die andere verschont bleibt? Warum verhält sich bei der einen Frau der „Krebs“ harmlos, während er bei der anderen zu einer aggressiven, einer Behandlung bedürftigen Geschwulst anwächst? Risiken zu erkennen und sich entsprechend weitblickend und vorsorglich zu verhalten, ist das Hauptanliegen der Prävention. Wer sein eigenes Risiko kennt, kann gezielt etwas tun. Viele überschätzen ihr Risiko, andere unterschätzen es. Sind die Risiken hoch, müssen Präventionsmaßnahmen besonders ernst genommen werden. Wer aber kein Risiko hat, dem nutzen strenge Vorsorge- und Vorbeugungsmaßnahmen wenig; ja, sie schränken seine Lebensqualität ein.

Ausführlich wird in **Kapitel II** auf Möglichkeiten eingegangen, durch eigenes Verhalten zur Vorbeugung beizutragen. Hierzu gibt es zwei Hauptstrategien: die der Krebsfrüherkennung (Krebsvorsorge-Untersuchungen) und jene der Verhütung von Erkrankungsrisiken (Krebsvorbeugung). Beide sind im Fall der Brustkrebsvorbeugung erfolgreich. Dass es aktive Vorsichtsmaßnahmen gibt, und diese das Erkrankungsrisiko signifikant reduzieren, wurde bislang weitgehend ignoriert. Der Schwerpunkt bei der Prävention lag fälschlicherweise so gut wie ausschließlich auf der Vorsorge-Früh-

Wer kein Risiko hat, dem nutzen strenge Vorsorge- und Vorbeugungsmaßnahmen wenig; ja, sie schränken seine Lebensqualität ein

Dass es aktive Vorsichtsmaßnahmen gibt, und diese das Erkrankungsrisiko signifikant reduzieren, wurde bislang weitgehend ignoriert

erkennung. In dem Kapitel werden Erkenntnisse aus zahlreichen Studien kommentiert, die sich mit Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung von Brustkrebs befasst haben. Sie zeigen eindeutig, dass das Erkrankungsrisiko reduziert werden kann. Auch gibt es Erfolg versprechende Medikamente.

Die Mammographie hat zweifellos wesentlich zu den Fortschritten in der Brustkrebsdiagnostik beigetragen; jedoch bestätigen immer mehr Experten auch große Nachteile dieser Untersuchung und weisen auf wesentlich empfindlichere Erkennungsmöglichkeiten mit weniger Nebenwirkungen hin

Kapitel III befasst sich mit Untersuchungen zur Abklärung bei einem Krebsverdacht. Sie sind wesentlich detaillierter und aufwändiger als Untersuchungen im Rahmen der gesetzlichen Brustkrebsvorsorge. Die Mammographie hat zweifellos wesentlich zu den Fortschritten in der Brustkrebsdiagnostik beigetragen; jedoch bestätigen immer mehr Experten auch große Nachteile dieser Untersuchung und weisen auf wesentlich empfindlichere Erkennungsmöglichkeiten mit weniger Nebenwirkungen hin. Methoden, die noch vor Jahren zum „Goldstandard“ zählten, gelten heute als überholt und sind durch empfindlichere und aussagekräftigere Untersuchungen abgelöst worden. Nicht alle haben jedoch tatsächlich auch einen Nutzen, aber alle haben auch Nachteile.

Im **Kapitel IV** geht es um die gesetzliche Brustkrebsvorsorge-Früherkennung, auch Brustkrebs-Screening genannt. Die bislang allgemein propagierte „Brustkrebsvorsorge“ ist in der bisherigen Form korrekturbedürftig. Sie wird den unterschiedlichen Erkrankungsrisiken nicht gerecht und sollte stärker risikoorientiert sein. Außerdem birgt sie Gefahren. Viele Experten meinen, dass der durch sie verursachte Schaden größer als der Nutzen sei. Es gibt berechtigte Verbesserungsvorschläge, so die Fokussierung der Früherkennung auf Risikogruppen. Sie bieten die Chance, nicht nur die Effizienz, sondern auch das Kosten-Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Krebsfrüherkennung zu verbessern.

Als negative Auswirkung ist besonders die Gefahr der „Übertherapie“ zu erwähnen. Sie ist bei der Brustkrebsvorsorge-Früherkennung besonders groß

Kapitel V befasst sich mit der Gefahr falscher Befunde bei den Untersuchungen (sowohl falsch positiver als auch falsch negativer Befunde) und den Auswirkungen einer Überdiagnostik. Die hiervon ausgehenden Gefahren werden unterschätzt. Als negative Auswirkung ist besonders die Gefahr der „Übertherapie“ zu erwähnen. Sie ist bei der Brustkrebsvorsorge-Früherkennung besonders groß. Bei einer risikoadaptierten Früherkennung mit spezifischeren Untersuchungsmethoden würde die Gefahr reduziert. Vor- und Nachteile der „aktiven Überwachung“ werden hier kommentiert.

„Brustkrebs“ ist ein weitläufiger Begriff. Darunter werden verschiedene Krebserkrankungen in der Brust unterschiedlicher Bösartigkeit, Herkunft, Ausbreitung und Verhaltensweisen zusammengefasst. Einige Karzinome neigen kaum zu Wachstum und Ausbreitung, andere sind sehr aggressiv und bilden frühzeitig Metastasen in Knochen und anderen Organen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür

lässt sich mit feingeweblichen, immunologischen und molekulargenetischen Untersuchungsmethoden teilweise vorhersagen. Je nach Gewebeform und Aggressivität bedürfen die Tumore verschiedener Therapien und wahrscheinlich auch anderer Präventionsmaßnahmen, zumindest einer unterschiedlichen Gewichtung. Genau so wenig, wie es keine gegen alle Brustkrebstypen pauschal wirksame Therapie gibt, existiert wahrscheinlich auch keine allumfassend wirksame Krebsprävention. Die Differenzierung, die in der Therapie inzwischen selbstverständlich geworden ist, gilt auch für die Prävention. Viele Missverständnisse erklären sich mit der Pauschalisierung des Begriffs „Brustkrebs“. Es gibt jedoch einige Risiken und Vorsorgemaßnahmen, die allen Tumorformen zu Eigen sind (Carey 2010).

- Hormonrezeptor-positive Tumore, Östrogen- (ER) positive Tumore, Progesteron- (PR) positive Tumore, Hormonrezeptor-negative Tumore
- Herzeptinrezeptor-positive Tumore. Herzeptinrezeptor-negative Tumore
- gleichzeitig Hormonrezeptor-positive und Herzeptinrezeptor-negative Tumore
- Triple-negative Tumore (die Krebszellen haben weder Östrogen- (ER-), noch Progesteron- (PR-), noch Herceptin- (HER2-) Rezeptoren)

Unterschiedliche Brustkrebstypen je nach Empfängervorrichtungen an der Zellmembran

Was versteht man unter Krebsvorstufen, was unter Frühkarzinomen?

Mit den heutigen, immer empfindlicheren Untersuchungsverfahren gelingt es, Brustkrebs schon in einem sehr frühen Stadium zu entdecken, wobei die Übergänge von Krebsvorstufen zu Früh- und latenten Karzinomen bzw. Mikrokarzinomen fließend sind. Pathologen setzen atypische Zellansammlungen in den Milchgängen mit Krebsvorstufen gleich, viele Kliniker behandeln sie hingegen schon wie Karzinome. Allen Krebsvorstufen und Frühkarzinomen gemeinsam ist, dass sie keinerlei Beschwerden bereiten, sich aber zu aggressiven Tumoren entwickeln können.

Allen Krebsvorstufen und Frühkarzinomen gemeinsam ist, dass sie keinerlei Beschwerden bereiten, sich aber zu aggressiven Tumoren entwickeln können

Synonyma für die bei Vorsorge-Früherkennungs-Untersuchungen entdeckten „Frühkarzinome“ in der Brust

- Mikrokarzinome
- latente Karzinome
- schlafende Karzinome
- okkulte Karzinome
- stumme Karzinome
- in situ Karzinome
- CLIS Karzinome
- mikrofokale Brustkarzinome
- DCIS Karzinome
- Paget Karzinome
- Oberflächenkarzinome

Was versteht man unter DCIS- und CLIS-Karzinomen?

Duktale Karzinome (englisch „Ductal Carcinoma in situ“ DCIS-Karzinome) sind krankhafte Wucherungen in den Milchgängen. Sie haben die Grenze des Milchgangs noch nicht durchbrochen; sind also nicht „infiltrativ“. Sie sind damit Krebsvorstufen, werden statistisch und auch klinisch häufig jedoch irrtümlich zu den Karzinomen gezählt. DCIS- und CLIS-Karzinome machen die Mehrzahl der beim Brustkrebscreening entdeckten „Karzinome“ aus (Jørgensen et al. 2009).

Sehr viel seltener (< 5 %) befinden sich die Gewebewucherungen in den Drüsenläppchen; man nennt sie dann Carcinoma lobulare in situ = CLIS Karzinom.

Die meisten DCIS-Karzinome wachsen langsam, ja stellen möglicherweise sogar das Wachstum ein, andere sind hingegen sehr aggressiv und infiltrieren ins umliegende Brustgewebe. Die Wahrscheinlichkeit hierfür lässt sich teilweise durch feingewebliche Untersuchungen, durch die Bestimmung von Aufnahmevorrichtungen (Rezeptoren) an der Oberfläche der Tumorzellen für Geschlechtshormone (ER und PR) und/oder Herceptin (HER2-Antigen), durch Marker wie Cytokeratin (CK5/6, (EGFR), immunologische Bestimmungen und molekulargenetische Besonderheiten vorhersagen. Hierbei handelt es sich allerdings nur um Aussagen zur Wahrscheinlichkeit.

Was versteht man unter einem invasiven Karzinom?

Man spricht von einem invasiven Brustkrebs, wenn die Krebszellen die Barriere der Milchgänge durchbrochen haben. In einem solchen Fall steigt die Gefahr einer weiteren Ausbreitung. Durch Präventi-

onsmaßnahmen kann die Aggressivität und weitere Entwicklung eines invasiven Karzinoms zwar gehemmt, aber nicht mehr – wie bei CIS-Karzinomen - rückgängig gemacht werden. Es bedarf eingreifender Therapien wie z. B. einer chirurgischen Entfernung, einer Chemo- Hormon- und/oder Strahlentherapie.

Was versteht man unter einem Paget-Karzinom?

Mit Paget-Karzinom bezeichnet man eine bösartige Entartung der Milchgänge direkt hinter der Brustwarze. Meist geht das Paget-Karzinom von einem tiefer liegenden duktalem Carcinoma in situ (DCIS) aus. Sie werden häufig zu spät diagnostiziert, weil man sie fälschlicherweise mit einem Ekzem verwechselt und mit Cremes behandelt.

Was versteht man unter Rezeptoren?

Unter Rezeptoren versteht man Vorrichtungen an der Zellmembran, die z. B. Hormone an Gewebszellen binden und so deren Botschaft an die Zelle weitergeben. Neben Hormonrezeptoren gibt es auch Rezeptoren für Herceptin. Sie sind ein wichtiger Hinweis für die einzuschlagende Therapie. Nach den Wechseljahren überwiegen Hormonrezeptor-positive Tumore. Bei jüngeren Frauen überwiegen Rezeptor-negative Tumore.

Einige Tumore haben weder Rezeptoren für Hormone noch für Herceptin. Man nennt diese Tumore Triple-negative Brustkrebstumore (TNBC). Etwa 10 bis 15 Prozent aller Brustkrebspatientinnen – vor allem Frauen < 40 Jahre – haben solche Triple-negative Tumore. Diese Tumore sind äußerst aggressiv und bedürfen spezieller Therapien.

Was versteht man unter Krebsprävention?

Unter Krebsprävention (auch Krebsvorbeugung, Krebsprophylaxe oder Krebsvermeidung genannt) versteht man Maßnahmen und Verhaltensregeln, die die Entstehung von Krebserkrankungen verhindern, zumindest jedoch die Wahrscheinlichkeit für eine solche Erkrankung herabsetzen.

Zur Krebsprävention zählen auch die Krebsvorsorge-Untersuchungen (auch Krebsfrüherkennung genannt). Deren Ziel ist die möglichst frühzeitige Erkennung einer Krebserkrankung, um so die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Behandlung zu erhöhen.

Präventiononkologen unterscheiden bei ihrem Vorgehen drei Präventionsstrategien, nämlich die primäre, die sekundäre und tertiäre Prävention.

Die drei Präventionsstrategien

- Die **primäre Prävention** umfasst alle spezifischen Aktivitäten, die die Entstehung von Krebsvorstufen und Karzinomen verhindern sollen.
- Die **Sekundärprävention** umfasst alle Maßnahmen zur Entdeckung symptomloser früher Krankheitsstadien.
- Die **Tertiärprävention** umfasst alle Maßnahmen, die eine Wiedererkrankung und/oder Verschlimmerung der Erkrankung verhindern sowie eine Verschlechterung der Lebensqualität verhüten sollen (Krebsnach-sorge).

Worum geht es in der Präventionsforschung?

Warum einige Menschen an Brustkrebs erkranken, andere hingegen bis ins hohe Alter gesund bleiben, ist Gegenstand der Präventionsforschung. Nicht nur die Entstehungsrisiken versucht man zu ermitteln, es geht auch um die Frage, wieso sich einige Tumore und Tumorvorstufen lange ruhig verhalten, andere hingegen rasch wachsen und bösartig werden. Es steht nämlich fest, dass es bei vielen Brustkrebserkrankungen einer langen Vorlaufphase bedarf, bis es zur Entdeckung kommt. Die Erkenntnisse stammen maßgeblich aus der Krebs epidemiologie.

Nach wie vor gibt es in der Krebsprävention mehr Hypothesen als auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende Erklärungen

Nach wie vor gibt es in der Krebsprävention mehr Hypothesen als auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhende Erklärungen; jedoch weiß man heute wesentlich besser, welche Einflüsse zur Krebsentstehung führen, welche Verhaltensweisen das Wachstum begünstigen, wie man Erkrankungsrisiken vermeiden kann und wer Präventionsmaßnahmen besonders ernst nehmen sollte.

Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass es sich bei den meisten Brustkrebserkrankungen um ein multifaktorielles, d. h. durch viele Ursachen bestimmtes Krankheitsgeschehen handelt

Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass es sich bei den meisten Brustkrebserkrankungen um ein multifaktorielles, d. h. durch viele Ursachen bestimmtes Krankheitsgeschehen handelt. In der Regel müssen mehrere Risikofaktoren zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Schritten zusammentreffen, damit es schließlich zum Ausbruch einer Krebserkrankung kommt. Manche Risikofaktoren sind dominanter als andere.

Was geschieht in der primären Prävention (aktive Vorbeugung)?

Die verschiedenen Erkrankungsrisiken zu erkennen, sie in ihrer Bedeutung für die Gesundheit einzuschätzen, zu reduzieren bzw. ganz zu vermeiden, ist das Anliegen der primären Krebsprävention.

Ihr Ziel ist die Verhinderung der Erkrankung vor dem Wirksamwerden der Krankheitsursachen. Typische primäre Präventionsmaßnahmen sind Impfungen oder das Ausschalten von Risikofaktoren wie die Entfernung von Krebsvorstufen. Die Berücksichtigung bestimmter Verhaltensweisen zählt ebenfalls zur primären Prävention, wenn sie mit dem Ziel durchgeführt werden, den Übergang von Krebsvorstufen zu invasiven und aggressiven Karzinomen zu verhindern. Nahezu alle Brustkrebserkrankungen entstehen aus zunächst gutartigen Vorstufen. Wird deren Entstehung verhindert, bzw. werden sie prophylaktisch entfernt oder ihr Wachstum gehemmt, so reduziert sich das Erkrankungsrisiko.

So manche frühere „Dogmen“ zur Krebsvermeidung mussten dank späterer Studien neuen Erkenntnissen weichen, andere, schon seit langem geäußerte Beobachtungen, Vermutungen und Empfehlungen wurden hingegen bestätigt. Insgesamt gibt es vermehrt Hinweise dafür, dass sich eine Brustkrebserkrankung verhindern lässt, zumindest aber ihre Bösartigkeit beeinflussbar ist.

Leider hat die primäre Krebsprävention – wenn überhaupt – nur eine sehr schwache Lobby. Sie weckt in der Öffentlichkeit weniger Aufmerksamkeit als die Therapie und die Krebsfrüherkennung. Dies liegt daran, dass ihre Erfolge nicht so spektakulär erscheinen und häufig erst langfristig erkennbar sind. „Die Früchte der Krebsprävention spürt man erst, wenn man sie unterlassen hat“; Dies kann Jahrzehnte dauern. Politiker, Krankenkassen und leider auch die meisten Menschen denken eher kurzfristig, schieben unpopuläre, langfristig aber notwendige und auch sozioökonomische sinnvolle Maßnahmen hinaus. Sekundäre Präventionsmaßnahmen, also die Vorsorgediagnostik, haben deshalb eine einflussreichere Lobby, weil sie momentan einsehbare und reproduzierbare Ergebnisse zeigen und im Übrigen auch ein Gewinn bringender Wirtschaftsfaktor im Gesundheitswesen sind.

Insgesamt gibt es vermehrt Hinweise dafür, dass sich eine Brustkrebserkrankung verhindern lässt, zumindest aber ihre Bösartigkeit beeinflussbar ist

Sekundäre Präventionsmaßnahmen, also die Vorsorgediagnostik, haben deshalb eine einflussreichere Lobby, weil sie momentan einsehbare und reproduzierbare Ergebnisse zeigen und im Übrigen auch ein Gewinn bringender Wirtschaftsfaktor im Gesundheitswesen sind

Was geschieht bei der sekundären Krebsprävention?

Zur Prävention gehören auch Krebsvorsorgeuntersuchungen. Ihr Ziel ist die Krebsfrüherkennung bei vermeintlich **Gesunden**, weil man annimmt, dass die Chancen der Heilung umso größer sind, je früher ein Tumor erkannt und behandelt wird. Sekundäre Präventionsmaßnahmen werden auch Screening-Maßnahmen genannt. Ihr Nutzen ist nicht unumstritten. So gibt es Skeptiker, ja auch Kritiker des in Deutschland praktizierten Brustkreb-Vorsorgeprogramms, obwohl dies zu den weltweit anerkanntesten Screening-Programmen gehört. Einige Kritiken sind durchaus berechtigt, sollten jedoch nicht mit einer pauschalen Ablehnung gleichgesetzt werden.

Argumente von Befürwortern wie Kritikern der gesetzlichen Brustkrebsvorsorge werden in Kapitel IV aufgeführt.

Was geschieht bei der tertiären Prävention?

Zur tertiären Prävention zählt man jene Handlungsanweisungen, die die Überlebenszeit und die Lebensqualität nach abgeschlossener Krebstherapie verbessern sollen. Ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) sowie negative physische und psychische Auswirkungen sollen durch sie verhindert werden.

Maßnahmen der tertiären Prävention sind nicht Gegenstand dieses Buches. Sie sind sehr komplex und lassen sich nicht auf wenigen Seiten zusammenfassen. Diesbezüglich wird auf andere Publikationen verwiesen.

Risiken und Einflüsse

Kapitel I

Allgemeines

Brustkrebs ist ein Paradebeispiel für eine multikausale Erkrankung, bei der zahlreiche Risiken und Einflüsse zusammentreffen müssen, damit es zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Meist handelt es sich um ein Mix prädisponierender Gene (Krebsgene), einer bestimmten Lebensweise und/oder Umwelteinflüsse. In der Gesamtheit ergibt die Summe der einzelnen Risikofaktoren ein Risikoprofil, das individuell sehr unterschiedlich ist. „Risikofaktoren“ ermittelt man durch die Beobachtung einer größeren Anzahl von Probanden in der Bevölkerung; auf das einzelne Individuum bezogen, sind sie unscharf.

Die Feststellung möglicher Risikofaktoren wird u. a. dadurch kompliziert, dass wir nicht wissen, welche Vorlaufzeit Brustkrebs bis zur Diagnose hat. Viele Experten gehen davon aus, dass die Vorlaufzeit wesentlich länger ist als früher angenommen, und sich, je nach „Penetranz“ der angeborenen Krebsgene und der Intensität erworbener Risikoeinflüsse, verkürzt oder verlängert.

Warum ist es so wichtig, sein Erkrankungsrisiko zu kennen?

Wer sein eigenes Gefahrenpotential kennt, kann gezielter Präventionsmaßnahmen ergreifen, denn diese sollten bei hohem Risiko anders aussehen als bei mittlerem oder geringem Risiko.

Einige der im Folgenden erwähnten Erkrankungsrisiken lassen sich verhindern, zumindest abmildern; andere sind nicht oder nur teilweise beeinflussbar. Sehr selten entscheidet ein einzelner Risikofaktor allein über die Gefährdung; mehrheitlich ist es die Gesamtheit. Das Fehlen von Risikofaktoren bedeutet nicht, dass man vor Krebs automatisch sicher ist. Andererseits gibt es immer wieder Frauen, die trotz aller Risiken nicht erkranken. Sie sind allerdings die Ausnahme.

Wer sein eigenes Gefahrenpotential kennt, kann gezielter Präventionsmaßnahmen ergreifen, denn diese sollten bei hohem Risiko anders aussehen als bei mittlerem oder geringem Risiko

Gesicherte, wahrscheinliche und vermutete Risiken für eine (invasive = klinisch relevante und aggressive) Brustkrebserkrankung

- höheres Alter (gesichert)
- familiäre und erbliche Belastung (gesichert)
- Eierstockkrebs (gesichert)
- Lynch Syndrom (gesichert)
- hohe Gewebedichte der Brust nach den Wechseljahren (gesichert)
- bereits vorhergehende Krebserkrankung der anderen Brust (gesichert)
- Diabetes Typ II (gesichert).
- frühere Bestrahlung des Brustkorbs (gesichert)
- frühe erste Regelblutung (wahrscheinlich nach den Wechseljahren)
- spätes Einsetzen der Wechseljahre (vermutet nach den Wechseljahren)
- hohes Alter bei der Geburt des ersten Kindes (gesichert)
- Kinderlosigkeit (vor allem nach den Wechseljahren gesichert)
- Frühes Abstillen, kurze Stilldauer (nach den Wechseljahren gesichert)
- späte erste Schwangerschaft (nach den Wechseljahren gesichert)
- längerfristige Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Gestagenen vor allem bei Frauen nach den Wechseljahren (gesichert).
- orale Kontrazeptiva (vor den Wechseljahren vermutet)
- starkes Übergewicht (nach den Wechseljahren gesichert)
- Bewegungsmangel (vor allem bei Frauen nach den Wechseljahren gesichert)
- Ernährung, die reich an tierischen Fetten ist (nach den Wechseljahren vermutet)
- erhöhter Alkoholkonsum (nach den Wechseljahren gesichert)
- Tabakkonsum (vor den Wechseljahren wahrscheinlich)
- frühere Strahleneinwirkung z. B. nach Mammographien, häufigeren Röntgen-Lungenaufnahmen oder nach Bestrahlung der Lunge/Brustregion in der Jugend (gesichert)

Was versteht man unter den Bezeichnungen „Relatives Risiko“ und Relativer Schutzfaktor?

Das relative Risiko ist verwandt mit der Odds Ratio. Wenn die Wahrscheinlichkeit zu erkranken gering ist, sind Odds Ratio und relatives Risiko ungefähr gleich.

Unter „Relativem Risiko“ (RR) versteht man den Risikounterschied zwischen Personen, die einem bestimmten Einfluss (etwa einer Hormonersatztherapie) ausgesetzt oder nicht ausgesetzt sind. Wenn das RR größer als 1 ist, geht man davon aus, dass der betrachtete Faktor das Krebsrisiko erhöht. Ist er kleiner, reduziert sich die Gefahr; er ist also ein Schutzfaktor.

Beispiel: ein RR von 1,8 bei einem Diabetes-Typ-2 bedeutet, dass das Brustkrebsrisiko, also die „globale“ Wahrscheinlichkeit, irgendwann an Brustkrebs zu erkranken, fast doppelt so hoch ist wie bei Frauen ohne Diabetes.

Ein RR von 0,49 bedeutet, dass das Brustkrebsrisiko um etwa die Hälfte verringert ist (im Vergleich zur Normalbevölkerung). Der betrachtete Faktor schützt also; er ist ein Relativer Schutzfaktor. Wenn RR gleich 1 wäre, würde die Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht beeinflusst, d. h. der betrachtete Faktor kann mit Brustkrebs nicht in Verbindung gebracht werden.

Was versteht man unter Odds ratio?

Man kann „Odds“ mit „Chancen“ und „Odds Ratio“ mit „relative Chancen“ übersetzen; in der deutschen Sprache hat sich eher der englische Begriff eingebürgert.

Die *Odds Ratio* ist ein Maß für die Stärke des Unterschieds zwischen zwei Gruppen, z. B. zwischen einer Gruppe mit Frauen, die rauchen und einer mit solchen, die nicht rauchen. Die Odds Ratio setzt einfach die Odds der beiden Gruppen zueinander ins Verhältnis. Eine O.R. von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in den Odds gibt, ist die O.R. > 1 , sind die Odds der ersten Gruppe größer, ist sie < 1 , sind sie kleiner als jene der zweiten Gruppe.

Wie groß ist die Erkrankungsgefahr, je nach Verursachung?

Man geht zunehmend davon aus, dass die Vorlaufzeit lange währt und mehrere Einflüsse zusammentreffen müssen, damit ein Karzinom entsteht.

Insofern ist es schwierig, den einzelnen Risikofaktoren ein zahlenmäßiges Grading, ihrer Bedeutung entsprechend, zuzuordnen. Die im Folgenden angegebenen Abstufungen (Gradings) sind daher hypothetisch.

Man geht zunehmend davon aus, dass die Vorlaufzeit lange währt und mehrere Einflüsse zusammentreffen müssen, damit ein Karzinom entsteht

- fortgeschrittenes Alter (> 4)
- Krebserkrankung der anderen Brust (> 4)
- Eierstockkrebs (> 10)
- eine an Brustkrebs oder Eierstockkrebs erkrankte Angehörige ersten Grades im Alter < 50 Jahre (> 3)
- eine Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs ($> 2,0$)
- zwei Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs (> 4)
- drei oder mehr Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs (> 12)

Relative Risikoerhöhung für Brustkrebs im Vergleich zur Normalbevölkerung

- zwei oder mehr Angehörige zweiten Grades mit Brustkrebs (1,5 -1,7)
- häufigere Prostatakreberkrankungen bei Angehörigen (> 2)
- angeborene Hochrisikogene wie z. B. BRCA1/BRCA2-Genmutation (> 5)
- angeborene moderat penetrante Risikogene wie z. B. ATM, CHEK2, PALB2 (1,5 – 5,0)
- angeborene Niedrigrisikovarianten wie z. B. FGFR2, TOX3 (< 1,5)
- Lynch Syndrom, Cowden Syndrom, Peutz-Jeghers Syndrom, familiäres diffuses Magenkarzinom (> 4)
- frühere Brustkreberkrankung (3-4)
- DCIS Krebsvorstufe (> 8)
- Zustand nach Entfernung einer DCIS oder CLIS (> 4)
- frühere Brustbiopsie mit atypischer Hyperplasie (4 - 5)
- frühere Brustbiopsie mit LCIS oder DCIS (8 - 10)
- Brustimplantat (1,25)
- erste Regelblutung < 12 Jahre (2)
- späte Regelblutungen (1,5 - 2)
- keine Geburten (Nullipara) (1,4)
- hormonelle Antikonception, „die Pille“ (ca. 1.2)
- Spätgebärende (> 30 Jahre) bei der ersten Geburt (1,5 - 2)
- mehr als 5 Jahre kombinierte Östrogen/Gestagentherapie kurz nach Beginn der Wechseljahre (1,5 - 2,0)
- Häufige Lungenaufnahmen und Durchleuchtungen in der Jugend (> 1)
- Bestrahlung der Lunge/Brustregion in der Jugend (> 3)
- Typ-2-Diabetes (1.3 - 1.8)
- starkes Übergewicht (BMI > 30) nach den Wechseljahren (1.4)
- hohe Körpergröße (1,3)
- geringfügiger Alkoholkonsum < 12 g. täglich nach den Wechseljahren (1,05)
- regelmäßiger Alkoholkonsum > 20 g. täglich nach den Wechseljahren (1,2)
- regelmäßiger Alkoholkonsum > 30 g. täglich nach den Wechseljahren (1,5)
- körperliche Inaktivität nach Wechseljahren bei Normalgewicht (1.4)
- körperliche Inaktivität nach Wechseljahren bei Übergewicht (< 1)
- (Nacht) Schichtarbeit (?)
- Zigarettenrauchen (20 Packungsjahre) bis zur ersten ausgetragenen Schwangerschaft (1.75)
- extreme Dichte des Brustgewebes im Alter 40 - 49 Jahre (2)
- extreme Dichte des Brustgewebes (nach den Wechseljahren) (> 3)
- unterschiedlich dichtes Brustgewebe (1,5 - 2)

Welche Einflüsse begünstigen die Krebsentstehung (Tumorinitiation) und welche die weitere Entwicklung der Krankheit (Tumorpromotion)?

Für die Entstehung von Krebsgenen (Tumorinitiation) und die weitere Krankheitsentwicklung sind in der Regel andere Einwirkungen verantwortlich (Tumorpromotion).

Einzelne Genmutationen bzw. „Krebsgene“ mit fehlregulierten Krebszellen führen nicht zwangsläufig zu einer Krebskrankheit. Man schätzt, dass die meisten Genschäden dank Reparaturgenen repariert oder gar eliminiert werden. Das Gen p53 ist z. B. ein solches Reparaturgen („Tumorsuppressor-Gen“). Ist es geschädigt (mutiert), so erhöht sich das Risiko einer Krebserkrankung.

Die BRCA-Gene haben eine große Bedeutung für die Aktivität von Reparaturgenen. Sind sie mutiert und beeinträchtigt, steigt das Erkrankungsrisiko. Frauen mit mutierten BRCA-Genen haben daher ein hohes Krebserkrankungsrisiko.

Die Dominanz (Penetranz) und die Aktivität von Krebsgenen haben einen großen Einfluss, ob es zu einer Krebskrankheit kommt. Nicht alle Krebsgene sind nämlich aktiv. Viele werden erst bei zusätzlichen Ereignissen aktiv. „Epigenetische“ Faktoren“ entscheiden mit darüber.

Damit sich kranke Zellen vermehren und ein Tumor entsteht, der das Gewebe infiltriert, bedarf es weiterer Einflüsse. Hierzu zählt man Tumorpromotoren, die die Aggressivität der Krebszellen und das Mikromilieu im Brustgewebe beeinflussen. Natürlich spielt auch die Immunabwehr eine Rolle.

Somit sind drei Faktoren Voraussetzung zur Entwicklung einer Krebskrankheit: Zum einen Faktoren, die zu Genmutationen und fehlregulierten Zellen führen, zum zweiten epigenetische Einflüsse, die die Aktivität der mutierten Gene beeinflussen und zum dritten Tumorpromotoren als Wegbereiter für eine Invasion der Krebszellen.

Natürlich spielen auch Schutzfaktoren eine Rolle, die gegebenenfalls kranke Gene und/oder Zellen eliminieren.

Für die Entstehung von Krebsgenen (Tumorinitiation) und die weitere Krankheitsentwicklung sind in der Regel andere Einwirkungen verantwortlich (Tumorpromotion)

Welche Phasen unterscheidet man bei der Krebsentwicklung?

In einer ersten Phase kommt es zu Genmutationen, die je nach Genstärke und zusätzlichen epigenetischen Einflüssen zu einer Entartung der Zellen im Brustgewebe führen (Tumorinitiation). Bestimmte Karzinogene sind in dieser Phase sehr bedeutsam. Die mutierten Gene können schon bei der Geburt vorhanden sein oder im späteren Leben durch karzinogen wirkende Einflüsse entstehen.

In der zweiten Phase vermehren sich die Krebszellen und infiltrieren in das Gewebe. (Microenvironment). Tumorpromotoren beschleunigen diese Entwicklung. In dieser und der dritten Phase erhöhen sie die Aggressivität der Krebszellen.

Der Übergang zur dritten Phase, jener der Krebsentwicklung mit Beschwerden, ist fließend. Je nach Einwirkung von Tumorpromotoren kann die Latenzzeit kürzer oder länger sein.

In der vierten und letzten Phase verselbständigt sich der Tumor; es kommt zunehmend zu weiteren Genmutationen im Tumorgewebe, wodurch sich die Aggressivität der Krebserkrankung noch erhöht. In dieser Phase haben epigenetische bzw. tumorschützende Einflüsse von außen kaum noch einen Einfluss. Lediglich medikamentöse, strahlentherapeutische oder operative Interventionen können den Krankheitsverlauf noch aufhalten.

Im Laufe des Lebens bilden sich bei sehr vielen Frauen bösartig entartete Zellen in der Brust, sei es als Folge von Fehlern in der Genstruktur, durch fehlerhafte Reparaturmechanismen, einer verminderten Apoptose, sei es wegen einer ineffektiven Immunreaktion

Im Laufe des Lebens bilden sich bei sehr vielen Frauen bösartig entartete Zellen in der Brust, sei es als Folge von Fehlern in der Genstruktur, durch fehlerhafte Reparaturmechanismen, einer verminderten Apoptose, sei es wegen einer ineffektiven Immunreaktion. Nur wenige Krebszellen und Mikrokarzinome werden allerdings klinisch relevant und führen zu Problemen. Erst dann, wenn Tumorpromotoren hinzukommen, die die Mikroumgebung zugunsten des Zellwachstums beeinflussen oder die Aggressivität des Tumors steigern, werden die Krebszellen und Krebsvorstufen relevant.

Welche Ursachen führen zur Krebsentstehung (erste Phase der Krebsentwicklung = Tumorinitiation)?

Meist sind es mehrere Ursachen gleichzeitig bzw. eine Verkettung von angeborenen und/oder später erworbenen Risikofaktoren, so dass sich keine einfache Ursache-Wirkung-Beziehung ausmachen lässt.

Zu den Tumorinitiatoren zählen, neben schadhafte Risikogenen und fehlerhaften Reparaturmechanismen, im Verlauf des Lebens erworbene Genmutationen und ineffektive Immunreaktionen. Auslöser können Viren, Strahlen, O₂-Radikale, Giftstoffe, aber auch einfach der Alterungsprozess sein. Mit zunehmendem Alter nimmt die Gefahr für Mutationen und damit das Krebsrisiko zu. Je stärker die Penetranz der mutierten Gene und je mehr die Reparaturmechanismen beeinträchtigt sind, desto größer das Krebsrisiko.

Zwei Typen von Genen sind zu unterscheiden: Onkogene und Tumorsuppressorgene. Onkogene steuern das Wachstum, die Teilung und die Entwicklung von Zellen. Werden sie durch eine Muta-

tion verändert oder ihre Kopienzahl erhöht, kann dies zu einer Krebsentstehung führen. Tumorsuppressorgene wirken hingegen wie Bremsen; sie kontrollieren die Zellteilung oder lösen einen programmierten Selbstmord schädlicher Zellen aus. Fallen sie aus, sei es durch Mutation oder Löschung, entfällt auch die von ihnen ausgehende Kontrolle. Die Folge kann Krebs sein.

Besonders empfindlich für schädliche Einflüsse ist die Erbsubstanz während der Zellteilungs- und -Verdopplungsphase. Zellen in den Milchgängen der Brust, die sich in der Pubertät und in der Schwangerschaft häufig teilen, sind daher anfälliger als andere Zellen.

- ionisierende Strahlen wie Röntgen- oder radioaktive Strahlung, ultraviolettes Licht
- polyzyklische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzol, Chrom(VI)-Verbindungen und Nitrosamine
- O₂-Radikale
- Mycotoxine (z. B. Aflatoxine)
- bestimmte Viren (Oncoviren)
- anorganische Stoffe (etwa bestimmte Pflanzenschutzmittel, z. B. Nitrofen)

Typische Noxen (Genmutagenen), die zur Krebsentstehung beitragen

Was versteht man unter epigenetischen Einflüssen?

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen wurde in der Vergangenheit ebenso unterschätzt wie die Bedeutung von Tumorpromotoren.

Die Epigenetik ist ein Spezialgebiet der Biologie, das zunehmend zum Verständnis der Krebsentstehung durch krankhafte Gene und der weiteren Krankheitsentwicklung beiträgt. Sie ist ein Bindeglied zwischen den Einflüssen von Erbgut und Umwelt und befasst sich primär mit Auswirkungen, die nachhaltig die Signalübertragung von Genen bestimmen. Die genomische Stabilität, die Funktionalität und die Aktivität der mutierten Krebsgene sowie die Aggressivität der Krebszellen werden durch epigenetische Faktoren beeinflusst. Zu ihnen zählen sowohl angeborene als auch erworbene Faktoren.

Epigenetische Faktoren selbst verursachen zwar keine Mutationen und verändern auch nicht den genetischen Code, haben aber Einfluss auf die Genaktivität, indem sie bestimmte Tumorgene aktivieren oder inaktivieren. Sie wirken wie Schalter, die Gene an- oder abstellen. Durch sie wird „nur“ die Dominanz und Penetranz sowie Aktivität bestimmter Gene verstärkt. So verursachen sie häufig erst

Die Bedeutung der Epigenetik als entscheidendes Bindeglied zwischen Erbe und Umwelteinflüssen wurde in der Vergangenheit ebenso unterschätzt wie die Bedeutung von Tumorpromotoren

die Krebserkrankung. Epigenetische Veränderungen können schon sehr früh in der Krebsentwicklung wirksam werden. Epigenetische Einflußfaktoren können von Vorteil, aber auch von Nachteil sein. Viele Karzinome entstehen erst dadurch, dass epigenetische Schutzmechanismen ausgeschaltet werden, wodurch sich die Aktivität und Dominanz von schwächeren Krebsgenen verstärkt. Epigenetische Einflüsse können Prozesse (pathway events) wie jene der Signalübertragung und der DNA-Reparatur aktivieren oder inaktivieren, beschleunigen oder verlangsamen.

Welche Einflüsse erhöhen die Aggressivität von Krebsvorstufen und -zellen (2. und 3. Phase der Krebsentwicklung = Tumorpromotion)?

Maßgeblich für eine bösartige Entwicklung sind Tumorpromotoren

Im Verlauf des Lebens bilden sich vermutlich bei fast jeder Frau bösartig entartete Zellen in der Brust. Dennoch kommt es bei nur wenigen zu einer Krebserkrankung. Maßgeblich für eine bösartige Entwicklung sind Tumorpromotoren. Zu ihnen zählen ungünstige Umwelt-, Ernährungs- und Lifestyle-Faktoren wie Bewegungsarmut, einige Hormone und Medikamente, psycho-soziale und soziokulturelle Einflüsse. Auch eine ineffektive Immunabwehr kann ein Tumorpromotor sein.

Wirkt ein Tumorpromotor ohne vorherige Mutationen (Tumorinitiation) ein, so kommt es nicht zu einer Karzinomerkkrankung. Wurden jedoch vorher durch ein Karzinogen Mutationen ausgelöst (Tumorinitiator), vervielfachen sich bei einer Einwirkung der Tumorpromotoren die betroffenen Zellen mitsamt ihren genetischen Defekten und breiten sich im Gewebe aus. Die Wahrscheinlichkeit steigt, dass weitere Mutationen auf Zellen treffen, die bereits mit Defekten belastet sind.

Einzelne Krebszellen, aber auch latente oder schlafend genannte Tumore (Low grade in situ Karzinome bzw. duktales Carcinoma in situ (DCIS) und Carcinoma lobulare in situ (CLIS) gibt es bei „Gesunden“ viel häufiger als früher angenommen. Viele verhalten sich ruhig und sind harmlos, ja bilden sich möglicherweise sogar zurück (Spontanremissionen). Nur einige wenige von ihnen werden unter dem Einfluss von Tumorpromotoren gefährlich und aggressiv.

Ob und wann ein Tumor bedrohlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen, entscheidet sich in den nachfolgenden Phasen der Tumorentwicklung

Die meisten in Kapitel II erwähnten Präventionsempfehlungen wirken sich nicht so sehr auf die erste Phase, die Tumorinitiation (Genmutation) aus, sondern eher auf die zweite Phase. Ob und wann ein Tumor bedrohlich wird, sich entartete Zellen einen Wachstumsvorteil in ihrer Mikroumgebung verschaffen und zu einem klinisch gefährlichen Krebs entwickeln, entscheidet sich also nicht allein bei