

Lifestyle und Mammakarzinom – Bisher unterschätzter Risikofaktor und Möglichkeit zur Prognoseverbesserung?

B. Rack¹, D. Hauner⁶, U. Andergassen¹, P. Hepp², J. Salmen², J. Neugebauer¹, E. Poschinger¹, H. Sommer³, W. Lichtenegger⁴, M.W. Beckmann⁵, H. K. Friese¹, H. Hauner⁶, W. Janni², ¹LMU München, Frauenklinik Maistraße, ²Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, ³Onkologisches Kompetenzzentrum Oberaudorf, ⁴Frauenklinik der Charité Berlin, ⁵Frauenklinik der Universität Erlangen, ⁶Else Kröner-Fresenius Zentrum für Ernährungsmedizin der TU München. **Brustkrebs ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau in der westlichen Hemisphäre. Etwa 28% aller Malignome in der Europäischen Union werden der weiblichen Brust zugerechnet [1], in der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich über 45.000 Mammakarzinome diagnostiziert. In den letzten Jahren konnte sowohl in der lokoregionären, als auch in der systemischen Therapie des Mammakarzinoms eine Verbesserung der Effektivität bei gleichzeitiger Verminderung von Nebenwirkungen erreicht werden. Allerdings rücken neben diesen therapeutischen Ansätzen zunehmend auch Prognosefaktoren in das Zentrum des wissenschaftlichen Interesses, die einerseits die Entstehung der Erkrankung aber auch ihren Verlauf beeinflussen können. Neben bekannten Risikofaktoren wie Nulliparität, einer frühen Menarche und späten Menopause und einer länger dauernden Hormonersatztherapie belegen einige Studien, dass auch Lebensstil-assoziierten Faktoren eine bedeutende Rolle zukommt. So erhöhen Adipositas, reduzierte körperliche Aktivität und übermäßiger Alkoholenuss das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Wie groß das Bewusstsein und Interesse der Wissenschaft ist, sich mit den gesellschaftlichen und epidemiologischen Grundlagen des Mammakarzinoms auseinanderzusetzen, zeigt die Tatsache, dass sich auf dem letztjährigen San Antonio Breast Cancer Symposium mehrere Hauptvorträge der Eröffnungssitzung mit diesem Thema beschäftigten.**

Einfluss von modifizierbaren Lebensstilfaktoren auf das Mammakarzinom

Weltweit erkranken jährlich mehr als eine Million Frauen an Brustkrebs, in den Wohlstandsländern bis zu 7mal häufiger als in den Schwellen- oder Dritte-Welt-Ländern. Aber auch hier ist eine schnell steigende Inzidenz zu beobachten. Die Hauptgründe dafür sieht Valerie Beral von der Oxford University, die auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium Daten dazu präsentierte, vor allem in den niedrigen Geburtenzahlen in den Industriestaaten, der im Westen allzu kurzen Laktationszeit und der in diesen Breiten weit verbreiteten Tendenz zum Übergewicht. [2]

Während die höchste Rate an Adipositas in den USA und in den arabischen Staaten zu beobachten ist, sind nach der International Association for the Study of Obesity in der Bundesrepublik 75,4% der Männer und 58,9% der Frauen übergewichtig. Damit steht die Bundesrepublik an der Spitze von 25 europäischen Staaten, die in diese Studie eingeschlossen wurden. Dass Adipositas mit einer Reihe von internistischen Erkrankungen, wie z.B. kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen vergesellschaftet ist, ist seit längerem bekannt. Neuere epidemiologische Auswertungen zeigen jedoch auch eine Assoziation mit einer Reihe von malignen Erkrankungen, zu denen u.a. das postmenopausale Mammakarzinom, Kolonkarzinome, Endometriumkarzinome, Adenokarzinome des Ösophagus und Nierenzellkarzinome, aber auch Pankreaskarzinome, Gallenblasenkarzinome, Schild-

drüsenkarzinome, Ovarial- und Zervixkarzinome, das multiple Myelom, Hodgkin-Lymphome und Prostatakarzinome zu rechnen sind. Epidemiologische Hochrechnungen schätzen, dass in Europa jährlich etwa 30.000 Brustkrebsneuerkrankungen auf ein überhöhtes Körpergewicht zurückzuführen sind. [3]

Neben dem Körpergewicht scheint aber auch die körperliche Aktivität hier eine Rolle zu spielen. Bisher konnten weitere Kohortenstudien einen Zusammenhang zwischen Karzinomerkrankungen und körperlicher Aktivität zeigen. In der California Teachers Study wurden 110.599 gesunde Frauen zwischen 20 und 79 Jahren mit Hilfe von Fragebögen beobachtet [4]. Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren wurde bei 2649 Frauen ein Mammakarzinom und bei 593 Frauen eine in-situ-Erkrankung diagnostiziert. Frauen, die sich vor ihrem 54. Lebensjahr etwa 5 Stunden pro Woche intensiv körperlich betätigt hatten, zeigten ein signifikant niedrigeres Risiko, in späteren Jahren an einem Mammakarzinom (relatives Risiko 0,80; 95% CI: 0,69-0,94; p=0,02) oder einem DCIS (relatives Risiko 0,69; 95% CI: 0,48-0,98; p=0,04) zu erkranken. Dabei war der Schutz vor Hormonrezeptor-negativen Erkrankungen besonders hoch.

Aber auch bei Frauen, die bereits an einem Mammakarzinom erkrankt sind, ist mangelnde körperliche Aktivität mit einer schlechteren Prognose im weiteren Verlauf der Erkrankung assoziiert. In der Nurses' Health Study, einer prospektiven Beobachtungsstudie, wurde an 2987 Mammakarzinompatientinnen der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und

dem Auftreten eines Rezidivs untersucht [5]. Die körperliche Aktivität wurde in dieser Untersuchung anhand von Metabolic Equivalent Task [MET]-Stunden standardisiert. Drei MET-Stunden entsprechen dabei einer Stunde Laufen mit 3 bis 5 km/h. Im Vergleich zu Frauen, die sich weniger als 3 MET-Stunden pro Woche körperlich betätigten, betrug das relative Risiko, am Mammakarzinom zu versterben, 0,80 (95% CI: 0,60-1,06), bei 3 bis 8,9 MET-Stunden pro Woche, 0,50 (95% CI: 0,31-0,82), bei 9 bis 14,9 MET-Stunden, 0,56 (95% CI 0,38-0,84), bei 15 bis 23,9 MET-Stunden und 0,60 (95% CI 0,40-0,89) bei 24 oder mehr MET-Stunden pro Woche ($p=0,004$). Die höchste Mortalitätsreduktion mit 6% wurde also bei Patientinnen mit 3h bis 5h körperlicher Aktivität pro Woche beobachtet. Insbesondere Hormonrezeptor-positive und adipöse Frauen profitierten.

Auf dem letztjährigen San Antonio Breast Cancer Symposium wurden zwei weitere Arbeiten zu dieser Thematik vorgestellt. Ewertz von der Universität of Southern Denmark berichtete über Daten der Danish Breast Cancer Co-operative Group (DBCG), die 53.816 an Brustkrebs erkrankte und mit adjuvanter Chemotherapie behandelte Frauen auf ihren BMI hin untersucht hat [6]. Davon hatten 19.000 einen BMI über 25 und zeigten in der Subgruppenanalyse ein erhöhtes Risiko, an einem Brustkrebsrezidiv zu erkranken oder vorzeitig zu versterben. Patienten mit einem BMI >25 waren bei Diagnosestellung öfter postmenopausal, bei ihnen mussten häufiger mehrere Lymphknoten entfernt werden, die auch häufiger befallen waren, häufiger hatte der Tumor bereits die Faszie der Brustmuskulatur infiltriert (jeweils $p<0,0001$) und sehr oft handelte es sich bei Diagnosestellung um einen Grad-III-Tumor ($p=0,04$). Die Gefahr, an einem lokoregionären Rezidiv zu erkranken, war BMI-unabhängig, jedoch ist die Gefahr für Fernmetastasen deutlich erhöht, ebenso wie das Risiko, an der Erkrankung zu versterben.

Die Kombination von Chemotherapie und endokriner Therapie war im 10-Jahres-Follow-Up bei Normalgewichtigen und Übergewichtigen gleich wirksam. Die nachhaltige Wirksamkeit der adjuvanter Therapie von Brustkrebspatienten mit einem BMI >25 in Bezug auf Gesamtüberleben und Rezidivfreiheit sinkt nach 10 Jahren jedoch deutlich.

Pamela Goodwin vom Mount Sinai Hospital in Toronto (Kanada), die sich seit Jahren mit dieser Thematik beschäftigt, sieht die schlechte Prognose für adipöse Brustkrebspatientinnen unabhängig von Hormonrezeptor- und Menopausenstatus vor allem darin, dass hier häufig die Tumorerkrankung erst im fortgeschrittenem Stadium entdeckt wird, die Chemotherapie wegen des hohen Körpergewichts und der daraus resultierenden Limitierung auf 2m^2 unterdosiert wird und dass das durch Übergewicht und Adipositas endogen erhöhte Östrogen bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren zu einer zusätzlichen Stimulierung des Tumorwachstums führt [7]. Brustkrebszellen besitzen häufig eine Überexpression an Insulinrezeptoren. Die übermäßige Expression des Rezeptors wird jedoch nicht durch erhöhte Insulinwerte im Blut reduziert (Rückkopplung), sondern wird dadurch vielmehr im Wachstum zusätzlich stimuliert.

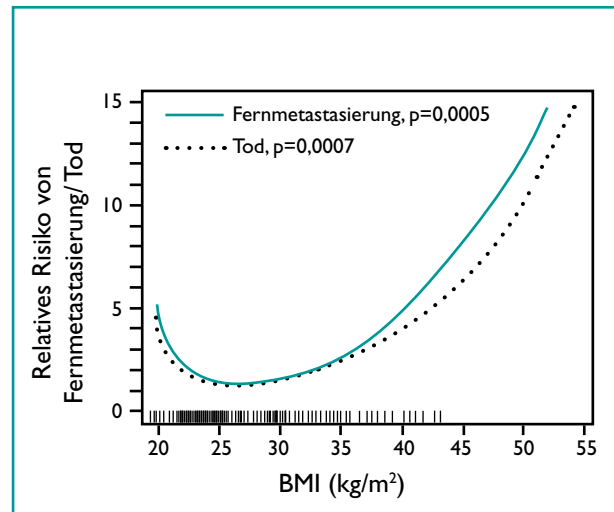


Abb. 1: Prognostische Relevanz des Körpergewichts auf das Überleben nach Mammakarzinom (P. Goodwin, SABCS 2009)

Welche Rolle spielt Alkohol?

Für Diskussion sorgte auch der Beitrag von Kwan über das mit Alkoholkonsum verbundene Risiko an Brustkrebs zu erkranken [8]. Mehrere Studien weisen bisher auf ein erhöhtes Mammakarzinomerkrankungsrisiko bei Alkoholkonsum hin, wobei die Rolle des Alkoholkonsums bei Brustkrebspatientinnen umstritten ist. Kwan et al. untersuchten in einer prospektiven Studie mit 1.898 Brustkrebspatientinnen anhand eines Fragebogens den Alkoholkonsum in den letzten 12 Monaten. In diesem Kollektiv traten im Beobachtungszeitraum 275 Rezidive und 232 Todesfälle auf. Vergleicht man Patientinnen, die keinen oder nur wenig ($\leq 0,5$ g/Tag) Alkohol konsumieren, mit Frauen die ≥ 6 g/Tag trinken, ist ein stark erhöhtes Risiko zu erkennen (HR=1,42; 95% CI: 1,05-1,93). Frauen die öfter als 2mal am Tag Alkohol (in der Analyse meist Wein, gefolgt von Schnaps und Bier) trinken (HR=1,39; 95% CI: 1,01-1,91) und mehr als 6 g/Tag zu sich nehmen (HR=1,25; 95% CI: 0,89, 1,75), haben eine deutlich erhöhte Sterblichkeit. Besonders drastisch ist dies bei Frauen, die bei Diagnosestellung postmenopausal (HR=1,75; 95% CI: 1,20-2,54) und Östrogenrezeptor-negativ waren (HR=1,97; 95% CI: 0,93-4,16).

Zugrundeliegende Mechanismen

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zwischen Übergewicht und Karzinogenese sind bisher nur teilweise verstanden. Es werden im Fettgewebe eine Reihe an Faktoren wie z.B. Adipokine sezerniert, die eine Insulinresistenz im Gewebe fördern. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Synthese von Insulin und IGF-I, die die Zellproliferation steigern und die Apoptose hemmen. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Insulinwerten und einem gesteigerten Mammakarzinomrisiko konnte bereits an über 1.600 Frauen aus der Women's Health Initiative (WHI)-Studie gezeigt werden [9].

Außerdem ist Adipositas mit erhöhten Östrogenwerten im Blut assoziiert. Insulin und IGF-I stimulieren die Sekretion von Östrogen und hemmen gleichzeitig die Bildung von sex hormone binding globulin (SHBG). Zusätzlich kommt es direkt im Fettgewebe zur Bildung von Östrogenen, auch durch eine Hochregulation der Aromatase. Neben der Steroidsynthese kommt es auch zu einer vermehrten Sezernierung proinflammatorischer Mediatoren durch die Adipozyten. IL-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) begünstigen durch ihr proliferatives, antiangiogenetisches Potential die Tumorentstehung.

Lebensstilintervention

Die bereits geschilderten Mechanismen, die auf einen Zusammenhang zwischen Adipositas bzw. körperlicher Aktivität und Karzinogenese hindeuten, legen nahe, dass durch eine Lebensstilintervention möglicherweise nicht nur die Mammakarzinominzidenz gesenkt werden kann, sondern auch die Prognose nach dem Auftreten der Erkrankung verbessert werden kann.

Folgende Faktoren könnten durch eine Lebensstilintervention beeinflusst werden:

- Verringerung des Östrogenspiegels
- Veränderung des Insulinmetabolismus
- Modulation der Wirkung von Hormonen und Wachstumsfaktoren (IGF-I, IGFBP-3)
- Immunmodulation (erhöhte Anzahl von NK-Zellen, gesteigerte T-Zell-Aktivität, erhöhtes IL-6)
- Gesteigerte Apoptose durch oxidativen Stress

Während die Empfehlungen zu körperlicher Aktivität und gesunder Ernährung bereits Eingang in die Empfehlungen der Fachgesellschaften gefunden haben, wird der Ansatz der Lebensstilintervention auf die Verbesserung der Prognose von Brustkrebspatientinnen derzeit in mehreren großen, prospektiv randomisierten Studien untersucht.

In die WHEL-Studie (Women's Healthy Eating and Living Study) [10] wurden 3.088 Frauen mit einem Mammakarzinom Stadium I-III im Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingebracht (mittleres Alter 52 Jahre). 1.537 Patientinnen in der Interventionsgruppe bekamen die Anweisung, vermehrt Obst, Gemüse und Ballaststoffe sowie weniger Fett aufzunehmen. Ziel waren täglich 5 Gemüseahlzeiten, 450 g Früchte oder Fruchtsaft, 3 Fruchtahlzeiten, 30 g Ballaststoffe und 15-20% der Energiezufuhr aus Fett. Die Schulung der Frauen erfolgte anhand von Telefonberatung, Kochkursen und Newslettern. Die 1551 Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten schriftliches Informationsmaterial zu gesunder Ernährung.

In der Interventionsgruppe konnte eine deutliche Ernährungsumstellung entsprechend den Studienzielen erreicht werden (Gemüse + 65%, Obst + 25%, Ballaststoffe + 30%, Fettzufuhr - 13%). Dies resultierte nicht in einer signifikanten Gewichtsreduktion in der Interventionsgruppe. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 7,3 Jahren konnte durch die gesteigerte Aufnahme von Obst, Gemüse und Ballast-

stoffen sowie eine verminderte Fettaufnahme kein Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens gezeigt werden.

Die WINS-Studie (Women's Intervention and Nutrition Study) [11;12] untersuchte einen anderen Ansatz der Lebensstilintervention, der den Effekt einer verminderten Fettaufnahme auf die Prognose der Erkrankung prüft. Insgesamt wurden 2.437 postmenopausale Frauen zwischen dem 48. und 79. Lebensjahr mit operativ behandeltem, frühen Mammakarzinom in diese prospektiv randomisierte, multizentrische Studie eingeschlossen. Die Randomisation erfolgte 40:60, d.h. 975 Patientinnen kamen in den Interventionsarm, 1.462 in den Kontrollarm. Der BMI bei Einschluss in die Studie betrug in beiden Armen 27 bei einem durchschnittlichen Gewicht von 80 kg, die tägliche Fettzufuhr machte mindestens 20% der Kalorienzufuhr aus. Patientinnen im Interventionsarm sollten sich anhand eines speziellen Diätplanes ernähren und wurden anhand regelmäßiger Telefonanrufe begleitet, die Interventionstechniken wie Motivierung, Setzen von Zielen und Selbstkontrolle implementieren sollten. Die Kontrollgruppe erhielt allgemeines Informationsmaterial für eine gesunde Ernährung.

Nach einem Jahr konnte die Aufnahme von Fett in der Interventionsgruppe um 24,4 g/Tag reduziert werden, in der Kontrollgruppe um 5,09 g/Tag. Zugleich konnte in der Interventionsgruppe die größere Gewichtsabnahme gezeigt werden.

In der Interventionsgruppe traten 96 (9,8%) Rezidive auf, in der Kontrollgruppe 181 (12,4%). Im 5-Jahres-Follow-up haben Patientinnen im Interventionsarm ein um 24% geringeres Rückfallrisiko (95% CI: 0,60-0,98, $p=0,034$). Dieser positive Effekt betrifft vor allem Patientinnen mit einem ER-negativen Tumor. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte bisher nicht gezeigt werden (HR=0,89; 95% CI: 0,65-1,21; $p=0,56$).

Diese widersprüchlichen Ergebnisse zeigen den Bedarf weiterer Studien auf diesem Gebiet, die eine mögliche Effektivität von körperlicher Aktivität und Sport auf die Prognose von Mammakarzinompatientinnen untersuchen.

Die SUCCESS C Studie ist deutschlandweit die erste Studie, die prospektiv den Einfluss einer Lebensstilintervention auf die Prognose einer Brustkrebserkrankung untersucht. Patientinnen der Interventionsgruppe erhalten ein individualisierte telefonbasierte Beratung mit an ihre Bedürfnisse angepassten Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen und werden über einen Zeitraum von 2 Jahren durch ihren persönlichen Lebensstilberater betreut. Ziel der Intervention ist eine moderate Gewichtsabnahme (5% bei einem BMI zwischen 24 und 30 kg/m² bzw. 10 % bei einem BMI \geq 30 kg/m²) mit anschließender Stabilisierung des Gewichts.

Zusammenfassung und Ausblick

Alle vorliegenden Daten deuten auf eine nicht unerhebliche Rolle der Adipositas und des Lebensstils bei der Entstehung eines Mammakarzinoms und dem weiteren Verlauf der Erkrankung hin. Ob durch eine Änderung der Lebensgewohnheiten mit einer Steigerung der körperlichen Aktivität und

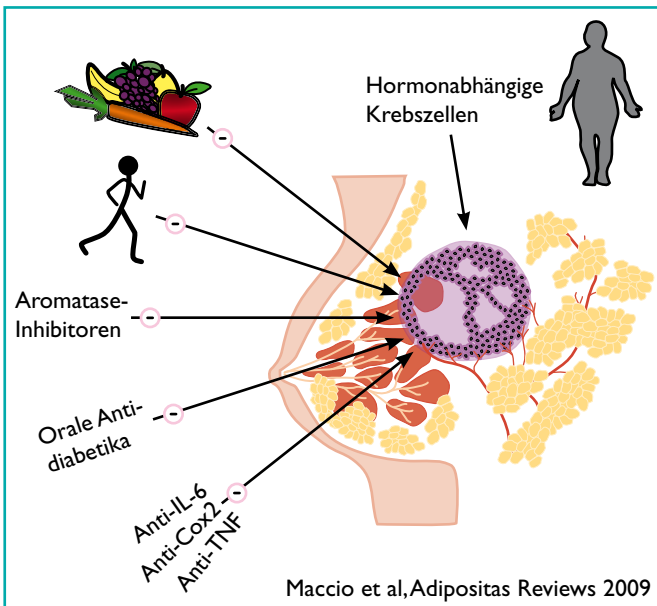


Abb. 2: Potentielle therapeutische Ansatzpunkte bei Mammakarzinom und Adipositas

einer fettreduzierten, gesunden Ernährung nicht nur das allgemeine Wohlbefinden und die psychische Ausgeglichenheit der Patientinnen gestärkt, sondern auch die Prognose von Brustkrebspatientinnen verbessert werden kann, ist Gegenstand laufender Studien wie der SUCCESS C-Studie. Patientinnen mit einem BMI zwischen 24 und 40 erhalten hier eine individualisierte telefonbasierte Lebensstilintervention, um eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten und der körperlichen Aktivität zu unterstützen.

Allerdings deuten die zugrundeliegenden Pathomechanismen auch auf eine deutliche Relevanz verschiedener intrazellulärer Stoffwechselwege hin wie z.B. des Insulinstoffwechsels im Zusammenhang mit der Karzinogenese verschiedener Tumorerkrankungen. Daher sollten Substanzen, die diese Stoffwechselwege regulieren können, verstärkt untersucht werden. Neben der Hemmung der Aromatase durch Aromataseinhibitoren könnten hier auch Substanzen, die den Insulinstoffwechsel normalisieren (Metformin) oder antiinflammatorische Medikamente (Anti-IL6, TNF Antikörper, Cox2-Inhibitoren) einen Stellenwert haben.



Dr. med. Brigitte Rack

LMU München,
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Maistraße 11, 80337 München

Email: brigitte.rack@med.uni-muenchen.de

Literatur:

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer Incidence and Mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence for 1990. *European Journal of Cancer* 1997; 33(7):1075-1107.
2. Beral V. An Epidemiological Perspective on the Causes and Prevention of Breast Cancer. *Cancer Research* 69[24, Supplement 3]. 2009.
3. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010; 126(3):692-702.
4. Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK, Wang Y, Deapen D, Horn-Ross PL et al. Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teachers study. *Arch Intern Med* 2007; 167(4):408-415.
5. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293(20):2479-2486.
6. Ewertz M JM-BGKCS. Effect of Obesity on Prognosis after Early Breast Cancer. *Cancer Research* 69[24, Supplement 3]. 2009.
7. Goodwin P. Obesity, Insulin Resistance and Insulin. *Cancer Research* 69[24, Supplement 3]. 2010.
8. Kwan ML KLWECACB. Alcohol and Breast Cancer Survival in a Prospective Cohort Study. *Cancer Research* 69[24, Supplement 3]. 2009.
9. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(1):48-60.
10. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007; 298(3):289-298.
11. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(24):1767-1776.
12. Hoy MK, Winters BL, Chlebowski RT, Papoutsakis C, Shapiro A, Lubin MP et al. Implementing a low-fat eating plan in the Women's Intervention Nutrition Study. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(4):688-696.

Abstract

Dr. med. Brigitte Rack, LMU München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Adipositas is known to be associated with cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Recent reports have also demonstrated a higher incidence for several cancer entities in patients with increased body weight, including also breast, ovarian and cervical cancer. Beyond the prognostic relevance of overweight, moderate physical activity seems to have a protective effect regarding both breast cancer incidence and disease recurrence in women, who already have been diagnosed with breast cancer. Breast cancer patients, who walked for 3 to 5 hours per week had a 6% reduction in mortality. In overweight women, larger tumors and unfavourable tumor characteristics are more frequent, and systemic chemotherapy treatment may be less effective, as the maximum dose is frequently limited to 2m² body weight. However, increased estrogen and insulin levels may also directly activate tumor cells. Therefore, current studies, like the SUCCESS C study, evaluate the role of lifestyle interventions to improve the prognosis of breast cancer patients.

Keywords: Lifestyle, breast cancer, adipositas, alcohol, prognosis