

Lifestyleänderungen nach Mammakarzinom

Empfohlene Massnahmen und Fragen in der Beratung

Für viele Brustkrebspatientinnen stellt sich nach der Diagnosestellung die Frage, was sie neben den etablierten Therapien zur Verbesserung ihrer Prognose beitragen können. Lifestylefaktoren wie Übergewicht, Alkoholkonsum und verminderte körperliche Aktivität sind mit einer schlechteren Brustkrebsprognose assoziiert und prinzipiell modifizierbar. Die Beratung und die Motivation zur Lifestyleänderung können wesentliche Bestandteile der Nachsorge sein.

NATALIE GABRIEL, DANIEL FINK

Für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind diverse Risikofaktoren bekannt. Neben den *nicht modifizierbaren Risikofaktoren*, wie höheres Alter, genetisches Risiko, familiäre Krebsanamnese, persönliche Brustanamnese mit bereits bekannten Risikoläsionen, hohe Brustdichte, Status nach Thoraxwandbestrahlung und Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens, sind auch weitere, teilweise sozial definierte Faktoren in der persönlichen Anamnese, wie geringe Geburtenzahl und hohes Alter bei der ersten Geburt, nachgewiesene Risikofaktoren. Neben diesen nicht beeinflussbaren Faktoren gibt es mehrere *modifizierbare Risikofaktoren*, welche mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms assoziiert sind. Diese sind:

- ein Body-Mass-Index (BMI) > 25 respektive Adipositas
- kein oder nur kurzes Stillen
- Hormontherapie wie aktuelle orale Antikonzep-tion oder langjährige Hormonsubstitution in der Menopause
- Alkoholabusus
- verminderte körperliche Aktivität.

Zusätzlich werden weitere Faktoren wie die Nahrungszusammensetzung, Benutzung von Deodorants, Tragen von Büstenhalter, Status nach Aborten oder Abruptiones, Brustimplantate, Exposition von Umweltchemikalien, Nikotinabusus und Nacht- respektive Schichtarbeit diskutiert (1).

Einen Schwerpunkt in der Beratung zur Prävention eines Mammakarzinoms bilden sicherlich jene Risikofaktoren, welche mit einer Lifestyleänderung angegangen werden können, wie *Adipositas und Übergewicht, Alkoholkonsum und verminderte körperliche Aktivität*. Mehrere Untersuchungen wurden in neuer

er Zeit auch bezüglich des Einflusses dieser Faktoren auf die Prognose bei einem bereits bestehenden Mammakarzinom durchgeführt. Sie haben gezeigt, dass eine Modifizierung von gewissen Lifestylefaktoren durchaus mit einer Verbesserung der Prognose assoziiert sein kann.

Körpergewicht und Outcome nach Mammakarzinom

Es gibt mehrere, allerdings unkontrollierte Kohortenstudien, welche den Zusammenhang zwischen Adipositas und Mammakarzinomprognose untersucht haben. *Praktisch alle konnten einen Zusammenhang zwischen Adipositas und schlechterem Outcome bezüglich Rezidiv- und Fernmetastasierungsrisikos, Brustkrebsmortalitätsrisikos und kontralateralen Karzinomen zeigen (2–6).*

Die Danish Breast Cancer Cooperative Group hat dieses Jahr eine retrospektive Analyse aus dem dänischen Krebsregister veröffentlicht, welche die Daten von Brustkrebspatientinnen mit Primärdiagnose in den Jahren 1977 bis 2006 untersucht hat. Von gut einem Drittel (18 967 Patientinnen) waren Angaben über den BMI verfügbar. Die Analyse ergab, dass das Risiko der Fernmetastasierung 3 Jahre nach Primärdiagnose in Korrelation zur Höhe des BMI ansteigt. 5 Jahre nach Diagnose zeigt sich eine signifikante Zunahme des Fernmetastasierungsrisikos bei BMI > 25 kg/m² (Hazard Ratio/HR 1,42) im Vergleich zu normalgewichtigen Patientinnen. Bei einem BMI > 30 kg/m² war der Unterschied noch deutlicher (HR 1,46). 10 Jahre nach Primärdiagnose war die Brustkrebsmortalität bei einem BMI > 30 kg/m² im Vergleich zu der Gruppe mit BMI > 25 kg/m² ebenfalls signifikant höher (HR 1,31) (Abbildung 1). In dieser Analyse hatte

die Höhe des BMI weder einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate noch auf die Wirksamkeit der adjuvanten Therapien (7).

Körpergewicht und Wirksamkeit der endokrinen Therapie

Die ABCSG-12-Studie hat die Wirksamkeit der endokrinen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit ovarieller Suppression in Kombination entweder mit Tamoxifen oder mit Anastrozol untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurde kürzlich eine retrospektive Analyse bezüglich Mammakarzinomprognose und BMI publiziert. Dabei fand sich in der Gesamtstudienpopulation von 1684 Patientinnen und in der Tamoxifengruppe kein wesentlicher Unterschied sowohl beim krankheitsfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben zwischen den verschiedenen Gewichtsgruppen. In der Anastrozolgruppe zeigte sich jedoch bei einem BMI > 25 kg/m² ein signifikant höheres Risiko für eine Metastasierung oder ein Rezidiv (relatives Risiko 61%) und zudem praktisch eine Verdoppelung des Mortalitätsrisikos im Vergleich zu Normalgewichtigen (8) (Abbildung 2). Auch in der ATAC-Studie, welche bei postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen Anastrozol versus Tamoxifen verglichen hat, wurde der Einfluss des BMI auf den Outcome analysiert. Es zeigte sich hier in der Gesamtpopulation von 4939 Patientinnen eine signifikant höhere Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate bei einem BMI > 35 kg/m². Bezüglich Wirksamkeit der zwei Therapiegruppen nahm der relative Benefit von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen mit zunehmenden BMI ab. Diese Tendenz war jedoch nicht statistisch signifikant (9).

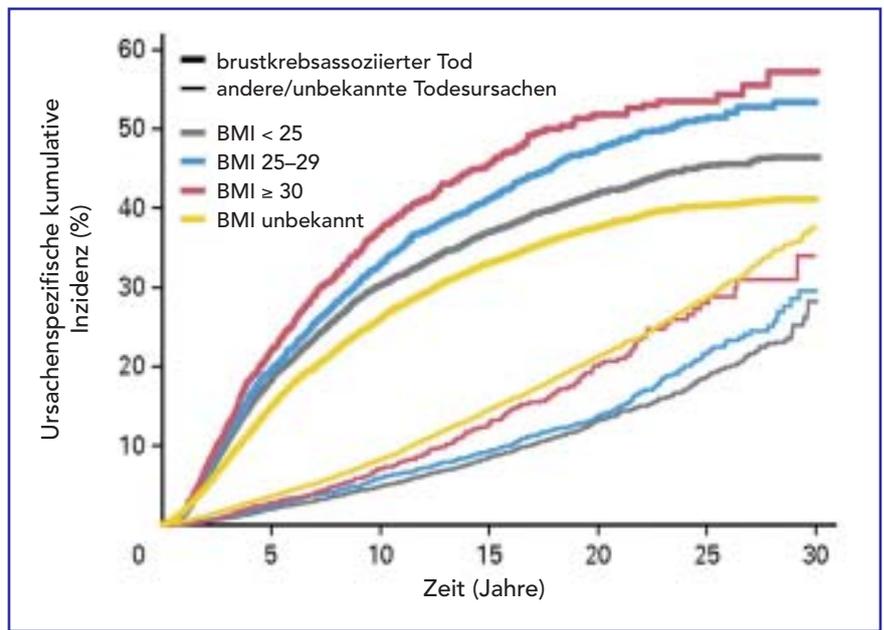


Abbildung 1: Mortalitätsrisiko aufgrund von Brustkrebs und anderen Ursachen, assoziiert mit dem Body-Mass-Index (BMI) bei 53 816 Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium (Dänemark, 1977–2006), (adaptiert nach [7]).

Einfluss von diätetischen Massnahmen

In zwei grossen epidemiologischen Studien wurde unter anderem der Einfluss von diätetischen Massnahmen auf die Mammakarzinomprognose untersucht. In der WINS-Studie (= Women's Intervention Nutrition Study) wurde eine fettreduzierte Ernährung untersucht. Dabei machte der Fettanteil an der täglichen Kalorienzufuhr unter 15% aus. In die Studie wurden 2437 Mammakarzinompatientinnen randomisiert. In der Gruppe mit der fettarmen Ernährung fand sich einerseits ein leichter Gewichtsverlust und andererseits ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben, jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Letzlich kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens auf die Gewichtsreduktion oder die Nahrungszusammensetzung zurückzuführen ist (10).

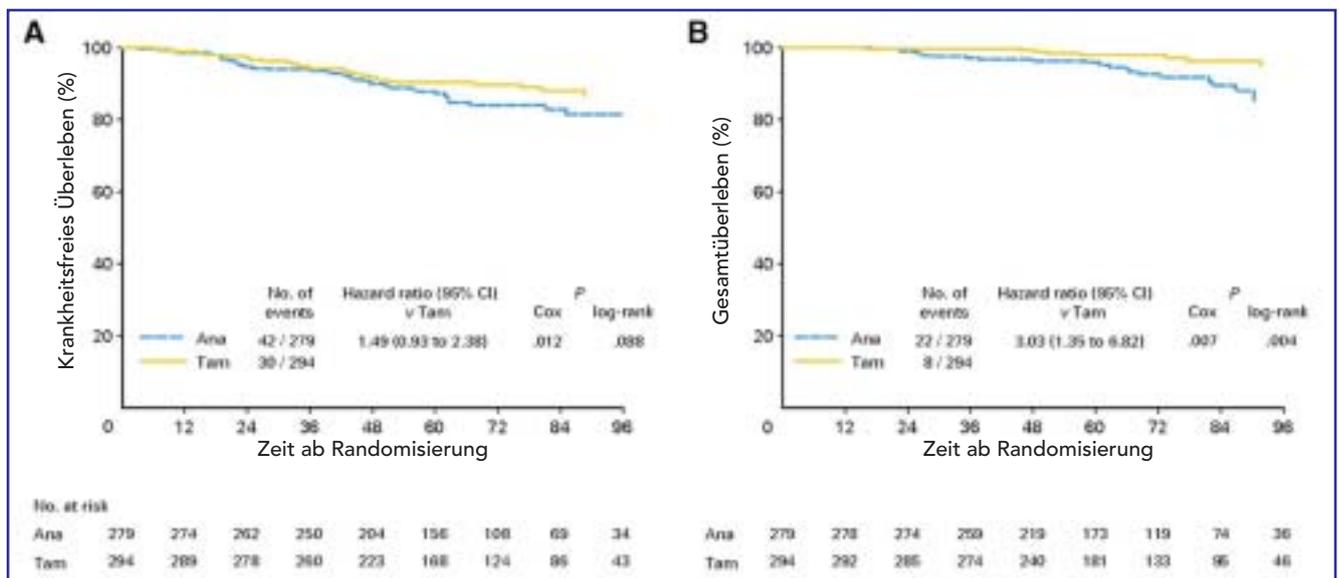


Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben übergewichtiger/adipöser Patientinnen unter Anastrozol (Ana) versus Tamoxifen (Tam), (adaptiert nach [8]).

In die WHEL-Studie (= Women's Healthy Eating and Living Study) wurden 3088 Mammakarzinompatientinnen randomisiert. In einem Arm wurde der Effekt «gesunder Ernährung» mit vermehrtem Gemüse- und Fruchteanteil sowie faserreicher und fettarmer Ernährung untersucht und dann mit dem Arm einer «normalen Ernährung» verglichen. In beiden Armen zeigte sich weder ein Gewichtsverlust noch eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens (11).

Alkoholkonsum und Outcome nach Mammakarzinom

Die Datenlage bezüglich des Einflusses von Alkoholkonsum auf die Brustkrebsprognose ist widersprüchlich. Die erwähnte WHEL-Studie konnte keinen Unterschied beim krankheitsfreien Überleben und bei der Gesamtmortalität zwischen Alkoholkonsumentinnen und abstinenten Patientinnen zeigen. Dieselbe Studie konnte allerdings auch keinen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus, Adipositas und schlechterer Mammakarzinomprognose zeigen (12).

dium I diagnostiziert, die Betroffenen waren etwas jünger, rauchten häufiger und hatten einen tieferen BMI als die «Non-Drinkers». Die im Jahr 2010 publizierte Analyse zeigte nach einem medianen Follow-up von 7,4 Jahren ein erhöhtes Metastasierungs- und Rezidivrisiko (HR 1,35) und auch eine erhöhte Brustkrebsmortalität (HR 1,51) bei einem Alkoholkonsum von > 6 g pro Tag (was 3 bis 4 Drinks pro Woche entspricht). Ein Einfluss auf die Gesamtmortalität konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und schlechterer Brustkrebsprognose war besonders deutlich bei postmenopausalen und übergewichtigen Patientinnen (13).

Körperliche Aktivität und Outcome nach Mammakarzinom

Die Nurses Health Study untersuchte prospektiv 2987 Krankenschwestern, welche zwischen den Jahren 1984 und 1998 an einem Mammakarzinom erkrankt waren. Regelmässig wurden Fragebogen zu sportlichen und sonstigen körperlichen Aktivitäten verschickt. Die körperliche Aktivität wurde in MET-Hours (= metabolic equivalent task) gemessen. Dabei entsprechen 1 MET = ruhiges Sitzen, 3 MET = Gehen mit normaler Geschwindigkeit, 7 MET = Joggen und 12 MET = Rennen.

Der grösste Einfluss auf die Verbesserung der Brustkrebsmortalität lag bei 3 bis 5 Stunden Walking pro Woche. Dabei profitierten Frauen mit endokrinsensitivem Tumor am meisten. Es zeigte sich, dass sowohl unter- wie auch übergewichtige Patientinnen im gleichen Ausmass von körperlicher Aktivität profitierten (14).

Einfluss von Diabetes mellitus Typ 2

Zunehmend weisen Studien darauf hin, dass Diabetes mellitus Typ 2 mit einer verschlechterten Brustkrebsprognose assoziiert ist. In einer in diesem Jahr publizierten Metaanalyse zeigten Mammakarzinompatientinnen mit bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 zum Zeitpunkt der Primärdiagnose im Verlauf eine signifikant höhere Gesamtmortalität als die Kontrollgruppe ohne Diabetes. Die Brustkrebsmortalität war ebenfalls erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant.

Einerseits wird ein direkter Zusammenhang zwischen Insulinresistenz respektive Hyperinsulinämie und der Stimulation von Tumorwachstum vermutet (Abbildung 3). Andererseits zeigen Diabetespatientinnen gehäuft Komorbiditäten, welche an sich schon mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind. Diese Komorbiditäten führen zudem gehäuft dazu, dass eine weniger aggressive adjuvante Behandlung gewählt wird und eine Chemotherapie gehäuft mit einer höheren Toxizität verbunden ist. Zudem fand die Diagnosestellung in dem Diabeteskollektiv häufiger in einem fortgeschritteneren Stadium statt als in der Kontrollgruppe (15).

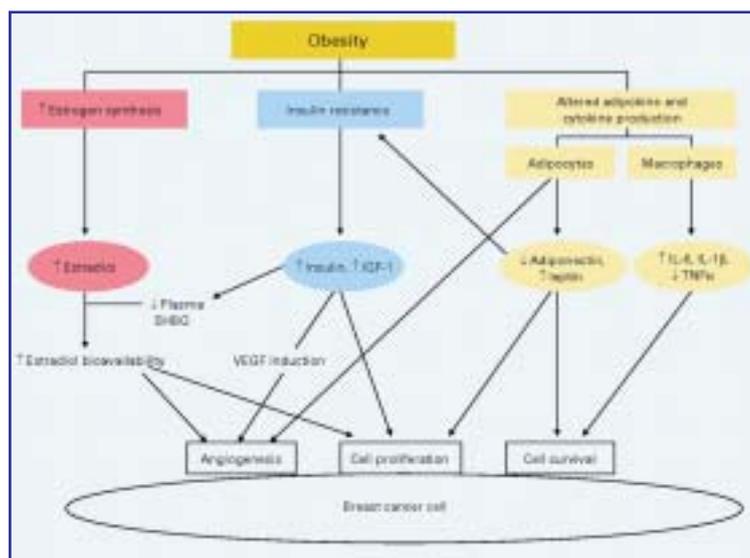


Abbildung 3: Direkte Verbindungswege zwischen Übergewicht/Adipositas und der Entstehung von Brustkrebs: IGF-1 (insulin-like growth factor-1); IL-6 (interleukin-6); IL-β (interleukin-1β); TNF-α (tumor necrosis factor-α); SHBG (sex hormone-binding globulin); VEGF (vascular endothelial growth factor). Adaptiert nach Sinicrope, FA.: JCO 2011; 29: 4–7.

Die Life After Cancer Epidemiology Study (LACE) hat prospektiv in den Jahren 1997 bis 2000 1898 Mammakarzinompatientinnen aus dem nordkalifornischen Krebsregister innerhalb von zwei Jahren nach Primärdiagnose eingeschlossen. 51% der Studienteilnehmerinnen wurden als «Drinkers» klassifiziert, das heisst, die Frauen konsumierten > 0,5 g Alkohol pro Tag. Die Mehrheit (88,5%) konsumierte vor allem Wein. Bei der Randomisierung zeigte sich kein Unterschied bezüglich Menopausenstatus, Lymphknotenbefalls oder Tamoxifeneinnahme. In der Gruppe der «Drinkers» wurde bei Diagnose häufiger ein Sta-



Dr. med. Natalie Gabriel
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: natalie.gabriel@usz.ch

Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich



Prof. Dr. med. Daniel Fink
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

Quellen:

1. www.ago-online.de (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie).
2. Dawood S. et al.: Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1718–1725.
3. Barnett GC. et al.: Risk Factors for the Incidence of Breast Cancer: Do They Affect Survival From the Disease? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3310–3316.
4. Dignam JJ. et al.: Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women With Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1467–1476 and *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 245–254.
5. De Azambuja E. et al.: The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin-containing adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG 02-98 trial *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 145–153.
6. Kroenke CH. et al.: Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1370–1378.
7. Ewertz M. et al.: Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 25–31.
8. Pfeiler G. et al.: Impact of Body Mass Index on the Efficacy of Endocrine Therapy in Premenopausal Patients With Breast Cancer: An Analysis of the Prospective ABCSG-12 Trial *J Clin Oncol* 2011; 29 (19): 2653–2659.
9. Sestak I. et al.: Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: An exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3411–3415.

10. Chlebowski RT. 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: 1767–1776.

11. Pierce JP. 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: 289–298.

12. Flatt SW. et al.: Low to moderate alcohol intake is not associated with increased mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 681–688.

13. Kwan M. et al.: Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4410–4416.

14. Holmes M. et al.: Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA* 2005; 293(20): 2479–2486.

15. Peairs KS. et al.: Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 40–46.

merkmale

- **Lifestylefaktoren** wie Adipositas, Alkoholkonsum und verminderte körperliche Aktivität sind mit einem erhöhten Risiko sowohl für die Entstehung eines Mammakarzinoms als auch für die Prognoseverschlechterung nach Mammakarzinom assoziiert.
- **Da es sich um modifizierbare Risikofaktoren** handelt, ist die Beratung und Motivation zur Lifestyle-änderung ein wesentlicher Bestandteil der Nachsorge.
- **Adipositas** ist nicht nur mit einem schlechteren Outcome nach Mammakarzinom assoziiert, sondern kann auch den Effekt der endokrinen Therapie mit einem Aromatasehemmer vermindern.
- **Diabetes mellitus Typ 2** scheint sowohl einen direkten wie auch indirekten negativen Einfluss auf die Brustkrebsmortalität zu haben.