

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Muin D

Modifikation des Brustkrebsrisikos durch Bewegung

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2012; 30 (4)
(Ausgabe für Österreich), 18-21*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2012; 30 (4)
(Ausgabe für Schweiz), 20-23*

Homepage:

www.kup.at/speculum

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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



Modifikation des Brustkrebsrisikos durch Bewegung

D. Muin

Bösartige Veränderungen in der weiblichen Brust stellen weltweit den größten Anteil an malignen Neuerkrankungen bei Frauen dar [1, 2]. In Österreich wurden im Jahr 2010 insgesamt 5105 Neuerkrankungen registriert [3], wobei die höchsten Neuerkrankungsraten in den Bundesländern Kärnten und Tirol lagen, die niedrigsten hingegen in Wien und Niederösterreich. Im internationalen Vergleich liegen Österreicherinnen im oberen Mittelfeld der Neuerkrankungsraten [4]. Sowohl Inzidenz- als auch Mortalitätsraten von Brustkrebs unterscheiden sich zwischen Populationsgruppen bis um das 5-Fache [5]. Die höchsten Neuerkrankungsraten konnten im Jahr 2008 in West- und Nordeuropa, Australien und Neuseeland verzeichnet werden, hingegen die niedrigsten in Mittel- und Ostasien und in der pazifischen Inselgruppe Melanesien [6].

Seit den 1980er-Jahren zeichnete sich in den westlichen Industrienationen, wie auch in Japan, ein rapides Ansteigen der Brustkrebsinzidenz ab, welches einerseits auf ein intensiviertes Früherkennungsprogramm zurückzuführen ist, andererseits eine Assoziation mit dem „westlichen Lebensstil“ zu haben scheint: Frauen in der westlichen Welt haben im Vergleich zu jenen aus Entwicklungsländern tendenziell eine frühere Menarche, weniger, aber später einsetzende Schwangerschaften und eine kürzere Stillzeit. Dies in Zusammenhang mit steigenden Zahlen der Adipositas durch geringere körperliche Betätigung und höher-kalorische Ernährung (fett- und glukosereiche sowie prozessierte Nahrungsmittel, Fast-food etc.), einem höheren Alkoholkonsum und vermehrten Therapien mit falsch indizierten oder zu hoch dosierten Hormonsubstitutionen führt bei westlichen Frauen zu einem höheren Risiko der Entstehung von hormonabhängigen Tumoren bis hin zu einer malignen Entartung [7]. Epidemiologische Studien zeigen, dass diese Einflussfaktoren bei Frauen, die ursprünglich aus Regionen mit einer niedrigen Brustkrebsinzidenz stammen und dann in Gebiete wie Nordamerika oder Westeuropa ziehen, welche eine höhere Brustkrebsinzidenz aufweisen, zu einer höheren Häufigkeit von Brustkrebs führen [8, 9]. So konn-

ten Ziegler et al. 1993 belegen, dass asiatisch-amerikanische Frauen in zweiter Generation aus China, Japan oder den Philippinen ein um 60 % höheres Erkrankungsrisiko an Brustkrebs haben als Frauen in erster Generation [10].

Etwa 5 % aller Brustmalignome sind auf genetische Ursachen zurückzuführen, von welchen mindestens 5 verschiedene krankheitsassoziierte Veränderungen bekannt sind [11, 12]. Dazu gehören Mutationen in den Genen BRCA-1, -2, -3 (hereditäres Brust- und Eierstockkrebs-Syndrom), p53 (Li-Fraumeni-Syndrom), PTEN (Cowden-Syndrom) und ATM (Ataxia Telangiektasie). Dem autosomal-dominanten Erbgang der Mutationen in den Genen BRCA-1–3, p53 und PTEN folgend, haben gleichermaßen männliche und weibliche Nachkommen betroffener Mütter oder Väter nach Mendelschen Vererbungsregeln ein empirisches Wiederholungsrisiko von 50 % für eine ebensolche Brusterkrankung. Die brustkrebsassoziierte Veränderung im ATM-Gen folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang mit einem Erkrankungsrisiko von 25 % bei Vorliegen zweier veränderter Kopien im Sinne einer Homozygotie.

Weitaus häufigere Ursachen für Brustmalignome scheinen jedoch mit dem Lebensstil zusammenzuhängen und sind daher modifi-

zierbar. Schon in den 1980er-Jahren erkannte man, dass ein Lebensstil, der zu Übergewicht führt, gleichzeitig auch Einfluss auf hormonelle Veränderungen im Reproduktionszyklus nimmt und dadurch die Entstehung von Krebs fördert. Eine der ersten populationswissenschaftlichen Studiengruppen, geleitet von Prof. R. Frisch an der Harvard University, konnte 1980 erstmals einen Konnex zwischen dem Ausmaß an körperlicher Betätigung und dem Brustkrebsrisiko darstellen. Anhand einer prospektiven Kohortenstudie an athletischen versus sportlich inaktiven amerikanischen Universitätsabsolventinnen zeigte sich, dass jene Frauen, welche während der Ausbildungszeit körperlich aktiv (zum Beispiel in Schwimmvereinen) waren, einerseits mindestens bis zur Lebenshälfte eine gute Fitness beibehielten, andererseits ein günstigeres Hormonprofil aufwiesen und dadurch eine halb so hohe Brustkrebsinzidenz hatten als inaktive Gleichaltrige (Odds Ratio = 1,68; 95%-CI: 1,00–3,44). Zu einem günstigen Hormonprofil zählt dabei nicht nur die Reduktion der frei zirkulierenden Sexualhormone, sondern auch all jene Hormone, welche den Zuckerstoffwechsel steuern (Insulin, IGF-1) und bei denen eine Assoziation mit erhöhter Brustkrebsrate nachgewiesen werden konnte. Gewisse reproduktive Merkmale waren jenen Athletinnen gemein, wie etwa ein spätes Alter zum Zeitpunkt der Menarche, eine früher einsetzende Menopause sowie auch ein niedrigerer Body-Mass-Index (BMI) [13, 14]. Auch bei Balletttänzerinnen wurden die protektiven biologischen Eigenschaften der geringeren Exposition der weiblichen Sexualhormone und des Insulins nachgewiesen. 1994 konnte gezeigt werden, dass die vermehrte Anzahl an anovulatorischen Zyklen bei Sportlerinnen mit einer niedrigeren Brustkrebsinzidenz korrelierte. Mindestens 3,8 h Sport pro Woche gingen in der Studie mit einer 60%igen Reduktion von Brustkrebs bei Sportlerinnen einher (Odds Ratio = 0,42; 95%-CI: 0,27–0,64) [15, 16]. Sowohl Östrogen als auch Progesteron hat mitogene Eigenschaften auf das Brustgewebe: Östrogen verursacht die Zellteilung der Milchgänge intralobulär und Progesteron bewirkt eine Zellteilung der terminalen Milchgänge in den Läppchen während der Lutealphase.

Es scheint eine dosisabhängige Relation zwischen dem Ausmaß der sportlichen Aktivität und der Risikoreduktion zu geben: Egal welcher ethnischen Herkunft angehörend, je mehr Lebensjahre hinweg sich eine

Frau sportlich betätigt hat, desto niedriger ist ihr Risikoprofil für Brustkrebs. Günstige Kriterien hatten dabei insbesondere postmenopausale Frauen sowie auch jene mit einem bereits niedrigeren BMI [17].

Bei postmenopausalen Frauen ist vor allem die Umwandlung der adrenalen Androgene zu Östrogen über das Enzym Aromatase, welches sich im Fettgewebe findet, die wichtigste Quelle von Östrogen [18]. Durch Sport in der Menopause kann man nicht nur der Osteoporose vorbeugen, sondern man erzielt auch gleichzeitig durch Reduktion des Fettgewebes eine geringere Bildung des wachstumsfördernden Östrogens. Die Bioverfügbarkeit von Östrogen und Progesteron auf das Brustgewebe wird durch den Serumspegel des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) beeinflusst. Durch Adipositas und Hyperinsulinämie kommt es zu einer Reduktion der Bildung von SHBG in der Leber, infolgedessen steigt die Bioverfügbarkeit der Geschlechtshormone und kann an den Zielorten, u. a. Brust und Endometrium, Zellwachstum stimulieren. Bei postmenopausalen Frauen konnte nach einem 12-monatigen Ausdauertraining (2–3 h/Woche moderates Training) eine Reduktion der endogenen Bioverfügbarkeit der Sexualhormone durch Steigerung von SHBG gezeigt werden [18].

Das erhöhte Brustkrebsrisiko durch Adipositas ist erst in der Postmenopause gegeben [19]. Frauen vor Eintritt in die Menopause haben aufgrund ihrer Fettleibigkeit vermehrt anovulatorische Menstruationszyklen, welche wiederum auf die Brust protektiv wirken. Eine 2008 durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass postmenopausale Frauen pro Steigerung von 5 kg/m² an BMI ein um 12 % erhöhtes Brustkrebsrisiko haben [20]. In den vergangenen 30 Jahren konnten viele Studien aufzeigen, dass Frauen, welche einen BMI > 25 kg/m² aufweisen und eine Brustkrebsdiagnose haben, ein höheres Rezidivrisiko und eine geringere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit haben als normalgewichtige Frauen nach Brustkrebs [21]. Etwa 30–50 % der Todesfälle in der Brustkrebs-Nachsorge fallen zu Lasten des Übergewichtes bei postmenopausalen Frauen [22]. Ähnliche Daten liegen auch für prämenopausale Frauen mit einem BMI > 25 kg/m² vor, deren Mortalitätsrisiko innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung um mehr als das Doppelte erhöht ist [23]. Genauso zeigen mehrere Studien, dass Frauen, welche an Gewicht zugelegt hatten, nachdem bei ihnen Brustkrebs diagnostiziert

worden war, vermehrt Rezidive und Sekundärtumoren erleiden [24]. Mehrere Studien zeigen auch eine geringere Wirksamkeit gewisser Therapien (antihormonelle Therapie oder Chemotherapien) bei adipösen Frauen [25, 26].

Patientinnen mit einer Störung im Glukosestoffwechsel haben epidemiologisch vermehrt Malignome. Hyperinsulinämie, eine Glukoseresistenz und infolgedessen Hyperinsulinämie, Stummadipositas mit assoziierten proinflammatorischen Prozessen über vermehrte Bildung von C-reaktivem Protein, Serum-Amyloid, Tumornekrosefaktor alpha und IL-6 [27, 28], vermehrte Umwandlung von Androgenen in Östrogen sowie auch ein höherer Spiegel von Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) haben wachstumsmodulierende Effekte auf Brustkrebszellen und werden daher als wichtige Mechanismen in Hinblick auf Tumorwachstum und -entstehung erachtet. Hyperinsulinämie und IGF-1 induzieren proliferative Zellstörungen und stimulieren die DNA-Synthese sowie die Zellproliferation [29–31]. Patientinnen mit höheren Serumspiegeln von IGF-1 sind mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert und haben eine schlechtere Prognose bei Diagnosestellung [21, 22]. Eine begleitende körperliche Aktivität als Zusatztherapie bei Brustkrebs zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels und dadurch zur Senkung des Insulinspiegels gilt als wichtiger Ansatz für die Verbesserung des Gesamtüberlebens [32, 33].

Die Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch Bewegung hat neben den Effekten auf die oben beschriebenen Hormone Insulin und IGF-1 noch einen direkten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel in Brustkrebszellen und deren Malignität. Földi et al. konnten 2007 aufzeigen, dass das Enzym Transketolase-like-1 (TKTL1) in vielen Brusttumoren überexprimiert ist und damit die Aktivierung des Glukosestoffwechsels über den Pentosephosphatstoffwechselweg (PPW) anzeigt [34]. Die Aktivierung des Pentosephosphatweges geht dabei mit einem invasiven Wachstum und Metastasierung von Krebszellen einher. Gleichzeitig wird über die Aktivierung des Pentosephosphatweges die Radikal- und Apoptoseauslösung gehemmt [35], wodurch diese Krebszellen resistent gegen Therapien werden, die Radikale und Apoptose auslösen (Strahlen- und Chemotherapien). Die Aktivierung des Pentosephosphatstoffwechselweges in Brustkrebszellen wird durch das p53-Protein

und das von ihm gesteuerte TIGAR-Protein durchgeführt [36]. Durch Bewegung wird das für den PPW-Stoffwechselweg nötige Substrat (Glukose) limitiert, weil Glukose und die in Zellen und Organen gespeicherte Glukose in Form des Glykogens durch Sport und Bewegung abgebaut werden und damit eine Aktivierung der Fettverbrennung durchgeführt wird. Unterstützt werden kann dieser positive Effekt der Bewegung durch eine Limitierung von Glukose oder anderen Kohlenhydraten in der Nahrung, da dadurch sowohl der Glukosestoffwechsel in Krebszellen gehemmt werden kann, als auch die mit dem Glukosestoffwechsel assoziierten Hormone wie Insulin und IGF-1 positiv gesteuert werden können. Die Menge an Glukose und Kohlenhydraten in der Nahrung ist von großer Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ernährung mit einem hohen Kohlenhydratanteil und einer hohen glykämischen Last bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Risiko von ER(–) und ER(–)/PR(–)-Brustkrebs assoziiert war [37]. Dies unterstreicht deutlich, dass mit Bewegung und Ernährung eine Modifikation des Brustkrebsrisikos und des Verlaufs der Erkrankung möglich ist.

Laut dem Center for Disease Control and Prevention (CDC) wird als Primär- und Sekundärprävention von Brustkrebs regelmäßiges moderates Ausdauertraining für mindestens 30 Minuten an mindestens 5 Tagen pro Woche empfohlen, oder ein intensiveres Training für mindestens 20 Minuten an mindestens 3 Tagen pro Woche [38].

LITERATUR:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893–907.
3. Statistik Austria, 2010.
4. Zielonke N. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Statistik Austria, Wien, 2012.
5. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2011; 2: 133–40.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
7. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al.; ABREAST Investigators. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 391–401.
8. Parkin DM, Fernández LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006; 12 (Suppl 1): S70–S80.

9. Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008; 358: 213–6.
10. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819–27.
11. Easton DJ. How many more breast cancer pre-disposition genes are there? *Breast Cancer Res* 1999; 1: 14–7.
12. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128: 900–5.
13. Frisch RE, Hall GM, Aoki TT, et al. Metabolic, endocrine, and reproductive changes of a woman channel swimmer. *Metabolism* 1984; 33: 1106–11.
14. 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.
15. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, et al. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1403–8.
16. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17–35.
17. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008; 42: 636–47.
18. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64: 2923–8.
19. Goodwin PJ, Pritchard KI. Obesity and hormone therapy in breast cancer: an unfinished puzzle. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3405–7.
20. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–78.
21. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
23. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 720–9.
24. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42–51.
25. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, 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: 2653–9.
26. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 25–31.
27. Garofalo C, Koda M, Cascio S, et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1447–53.
28. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006; 207: 12–22.
29. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 915–28.
30. Gray SG, Stenfeldt Mathiasen I, De Meyts P. The insulin-like growth factors and insulin-signalling systems: an appealing target for breast cancer therapy? *Horm Metab Res* 2003; 35: 857–71.
31. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1472–89.
32. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3958–64.
33. Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 87–95.
34. Földi M, Stickeler E, Bau L, et al. Transketolase protein TKTL1 overexpression: A potential biomarker and therapeutic target in breast cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 841–5.
35. Vaughn AE, Deshmukh M. Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 1477–83.
36. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006; 126: 107–20.
37. Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 345–55.
38. Centers for Disease Control and Prevention. General physical activities defined by level of intensity (table). http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/pdf/PA_Intensity_table_2_1.pdf

Korrespondenzadresse:

Dr. Dana Muin
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: dana.muin@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

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