

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Gesundheitswissenschaften

Der Einfluss von Übergewicht auf das Überleben nach Brustkrebs

Bachelorarbeit

Vorgelegt von:

Name: Janine Wendt

Matrikelnummer: 1969457

Betreuende Prüferin: Prof. Dr. Zita Schillmöller

Zweite Prüferin: Dr. Judith Heinz

Tag der Abgabe: 28. Februar 2012

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	II
Abkürzungen	III
1. Zusammenfassung	1
2. Hintergrund.....	3
2.1 Risikofaktor Übergewicht	3
2.2 Das Mammakarzinom.....	5
2.2.1 Histologie und Pathologie des Mammakarzinoms.....	6
2.2.2 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	7
2.2.3 Risikofaktoren für das Mammakarzinom: Stand der Forschung	8
2.2.4 Risikofaktor Übergewicht und Überleben nach Brustkrebs: Stand der Forschung.....	10
2.3 Ziel und Hypothese.....	11
3. Material und Methoden	12
3.1 MARIE Studiendesign.....	12
3.2 Erhebungsinstrument.....	13
3.3 Statistische Methoden	13
3.3.1 Basis-Definitionen.....	13
3.3.2 Cox-Regressionsanalyse.....	16
4. Ergebnisse.....	17
4.1 Charakteristik der Studienpopulation	17
4.2 Cox-Regressionsanalyse	22
5. Diskussion	27
6. Fazit.....	32
7. Literaturverzeichnis.....	34
8. Eidesstattliche Erklärung	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Internationale BMI-Klassifikation laut WHO	3
Tabelle 2 - Kovariaten im adjustierten Modell der Cox-Regressionsanalyse	16
Tabelle 3 - Richtwerte zur Interpretation der Korrelationskoeffizienten.....	17
Tabelle 4 - Charakteristik der Studienpopulation & Korrelationskoeffizienten.....	20
Tabelle 5 - Ergebnisse der Cox-Regression Modell 1 & 2	23
Tabelle 6 - Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle der Kovariaten im multivariaten Modell der Cox-Regressionsanalyse.....	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Verbreitung von Adipositas bei erwachsenen Frauen und Männern in Deutschland.....	4
Abbildung 2 - Brustkrebsbedingte Todesfälle von Frauen in Deutschland.....	7
Abbildung 3 - Altersspezifische Inzidenz von Frauen mit Brustkrebs in Deutschland	8
Abbildung 4 - Auswahl der Studienteilnehmerinnen	14
Abbildung 5 - Überlebensraten in Monaten	22

Abkürzungen

BK	Brustkrebs
BMI	Body-Mass-Index
CT	Chemotherapie
ER	Östrogenrezeptor
Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
MARIE	Mammakarzinom Risikofaktoren Erhebung
MET	(<i>Metabolic Equivalent of Task</i>) Metabolisches Äquivalent
PR	Progesteronrezeptor
RNK	Rhein-Neckar-Karlsruhe
Übergewicht ^(K)	Body-Mass-Index Klassifiziert ($\geq 25,0 - 29,9$) laut World Health Organization
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	World Health Organization
WHR	(<i>Waist-to-hip-Ratio</i>) Taille-Hüft-Verhältnis

1. Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten hat die Anzahl übergewichtiger Menschen in den westlichen Industrienationen stetig zugenommen. In Deutschland waren im Jahr 2009 nahezu 43% der Frauen übergewichtig. Ein erhöhter Körperfettanteil ist ein bekannter Risikofaktor für viele Folge- und Begleiterkrankungen. Des Weiteren konnte in zahlreichen Studien eine positive Assoziation zwischen Übergewicht und Brustkrebs beobachtet werden. Da bei Frauen das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung ist und die höchste Anzahl an tumorbedingten Todesfällen aufweist, sind neue Konzepte zur Verbesserung der Lebenserwartung wünschenswert. Der Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Lebenserwartung nach einer Brustkrebserkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Somit stellt sich die Frage, inwieweit Übergewicht das Überleben nach einer Brustkrebserkrankung beeinflusst. Ziel der Arbeit war es, den Einfluss von Übergewicht auf das Überleben nach einer Brustkrebserkrankung unter Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren zu untersuchen.

Im Rahmen der **Mammakarzinom-Risikofaktoren-Erhebung (MARIE)**, einer populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie, konnten 3.813 Brustkrebspatientinnen in persönlichen Interviews nach Risikofaktoren für Brustkrebs befragt werden. Die Studie wurde von August 2002 bis September 2005 in Hamburg und der Region Rhein-Neckar-Karlsruhe (RNK) durchgeführt. Die Patientinnen waren zwischen 50 und 74 Jahre alt und hatten ein histologisch bestätigtes primäres Mammakarzinom (Diagnosedatum: 1.1.2001 bis 30.9.2005 in Hamburg; 1.8.2002 bis 31.7.2005 in der Region RNK). Im Sommer 2009 wurde ein Follow-up der Patientinnenkohorte durchgeführt (MARIE^{Plus} –Studie), bei dem unter anderem der Vitalstatus (lebend/verstorben) erhoben wurde. Die für die vorliegende Untersuchung ausgewählten 2.687 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen wurden, angelehnt an die empfohlenen Richtlinien der World Health Organization (WHO), in die Gewichtskategorien „Normalgewicht“, „Übergewicht^(K)¹“ und „Adipositas“ eingeteilt. Mittels der Überlebenszeitanalyse (Cox-Regression) wurden Hazard Ratios (HR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) für das Gesamtüberleben berechnet. Neben dem univariaten Modell der Cox-Regression wurde im multivariaten Modell sowohl für Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs und Übergewicht, als auch für prognostische Faktoren für Brustkrebs adjustiert.

¹ Übergewicht^(K) = Übergewicht klassifiziert laut WHO

Von den ausgewählten Patientinnen wurden 1.217 (45,4%) der Kategorie Normalgewicht, 987 (36,8%) der Kategorie Übergewicht^(K) und 479 (17,9%) der Kategorie Adipositas zugeordnet. Im Vergleich zu der Kategorie Normalgewicht, konnte für Übergewichtige^(K) in keinem Modell ein erhöhtes Sterberisiko gezeigt werden. Im univariaten Modell der Cox-Regression konnte für die Kategorie Adipositas ein um 55% erhöhtes Risiko, bezogen auf die Gesamtmortalität, festgestellt werden (HR: 1,55; 95% KI: 1,19 – 2,01). Im multivariaten Modell zeigte sich dieser Effekt nicht mehr (HR: 1,02; 95% KI: 0,76 – 1,36).

Das Tumorstadium übergewichtiger Frauen war zum Zeitpunkt der Diagnose weiter fortgeschritten als bei Normalgewichtigen. Es wäre möglich, dass der Tumor bei übergewichtigen Frauen später diagnostiziert wurde. Ein schnelleres Tumorstadium durch endogene Faktoren ist wiederum auch nicht auszuschließen. Das erhöhte Sterberisiko im univariaten Modell der Cox-Regressionsanalyse könnte somit auf die ungünstigeren prognostischen Faktoren bei Adipositas zurückzuführen sein. In zukünftigen Studien sollte daher unter anderem nach der Tumorstadium stratifiziert werden. Beim Vergleich der Ergebnisse der durchgeführten Analyse und den Ergebnissen aus anderen Studien wird deutlich, dass der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Überleben nach einer Brustkrebserkrankung von verschiedenen Faktoren abhängig ist. So scheint der Effekt auf die Lebenserwartung vom Menopausenstatus beeinflusst zu sein. Da Übergewicht auf Grund der Folge- und Begleiterkrankungen grundsätzlich einen negativen Einfluss auf das Überleben hat, wären Vergleiche von Gesamtüberleben und brustkrebsspezifischem Überleben wahrscheinlich aussagekräftiger. Die Prävalenz von Übergewicht nimmt weiter zu, wodurch auch ein Anstieg der Anzahl von Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Brustkrebs zu erwarten ist. Um neue Konzepte für eine bessere Lebensqualität und eine längere Lebenserwartung entwickeln zu können, sind weitere Studien notwendig die den Einfluss von Lebensstilfaktoren untersuchen.

Der Begriff Übergewicht beschreibt in der folgenden Arbeit alle Fälle, in denen das Körpergewicht einen Body-Mass-Index (BMI) von 24,9 übersteigt. Innerhalb dieser Kategorie wird, angelehnt an die BMI-Klassifizierung der World Health Organization (WHO), zwischen Übergewicht^(K) (BMI \geq 25,0 – 29,9) und Adipositas (BMI \geq 30,0) unterschieden (Tabelle 1).

2. Hintergrund

2.1 Risikofaktor Übergewicht

Übergewicht bezeichnet eine Erhöhung des Körpergewichts, bedingt durch einen über ein gesundes Maß hinausgehenden Körperfettanteil. Es entsteht, wenn die Energiezufuhr den Energieverbrauch übersteigt. Die Ursache ist üblicherweise ein übermäßiger Verzehr von kalorienreichen, fetthaltigen und zuckerreichen Lebensmitteln. In seltenen Fällen ist auch ein angeborener oder erworbener Hormondefekt für ein erhöhtes Körpergewicht verantwortlich. Einfluss auf Folge- und Begleiterkrankungen hat das Fettverteilungsmuster, wobei unterschieden wird, zwischen dem „androiden“ (Apfelform) Typ und dem „gynoiden“ (Birnenform) Typ (Benecke & Vogel, 2005, S. 7). Eine besonders ausgeprägte Form von Übergewicht wird als Adipositas bezeichnet und besteht laut WHO bei einem Body-Mass-Index ($BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$) über 29,9 (Tabelle 1). Im Vergleich zu einem mäßigen Übergewicht wird Adipositas als Krankheit eingestuft (ICD10: E65, E66) (World Health Organization, 2011) & (Benecke & Vogel, 2005, S. 7).

Tabelle 1 - Internationale BMI-Klassifikation laut WHO

Klassifikation	BMI (kg/m²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht^(K)	25,0 – 29,9
Adipositas	≥ 30,0

Quelle: WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004;
http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html am 19.1.2012

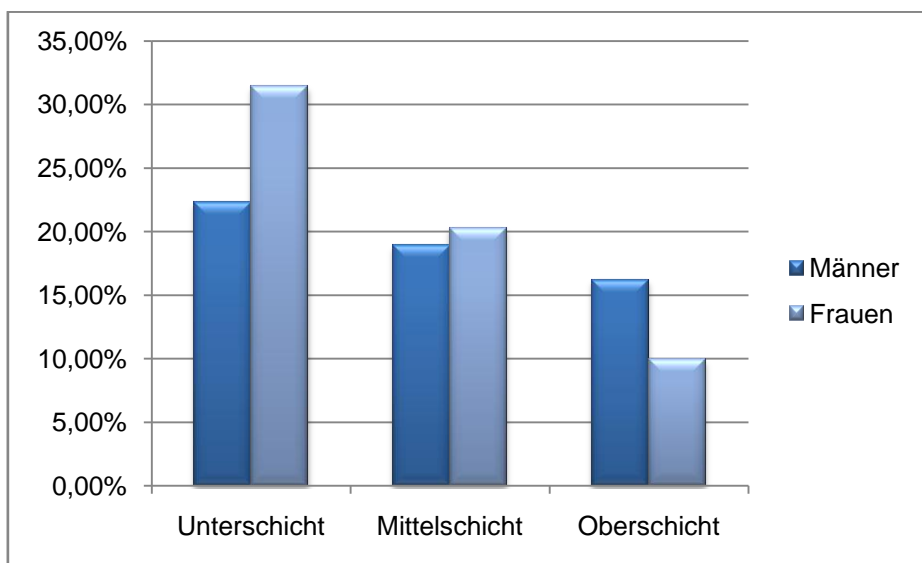
Besondere Bedeutung für die Entstehung eines erhöhten Körperfettanteils hat das Ernährungs- und Bewegungsverhalten sowie psychische-, soziale- und Umweltfaktoren. Aber auch die genetische Disposition und zentrale Steuerungsmechanismen im Gehirn können eine Rolle spielen. Hervorzuheben ist, dass Übergewicht in den meisten Fällen aus einem komplexen Zusammenspiel dieser Faktoren resultiert (Benecke & Vogel, 2005, S. 12).

Bei der Verbreitung von Übergewicht spielt der sozioökonomische Status eine immer wichtiger werdende Rolle, denn die Prävalenz von Adipositas ist bei Frauen in der Unterschicht² besonders hoch (Abbildung 1) (Benecke & Vogel, 2005, S. 11).

² Einteilung der sozialen Schichten entsprechend der Empfehlung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie.

Der Körperfettanteil nimmt in der Regel mit steigendem Alter zu, ist jedoch in sehr hohem Alter wieder niedriger (Benecke & Vogel, 2005, S. 12). Die Hauptursachen für eine Erhöhung des Körpergewichts mit steigendem Alter sind der sinkende Grundbedarf an Kalorien, der Rückgang der Muskelmasse, sowie der veränderte Stoffwechsel und Hormonhaushalt. Bei der Gewichtsregulation spielen besonders die Hormone eine übergeordnete Rolle, da ein Rückgang der Hormonproduktion (u.a. Geschlechts-, Schilddrüsen- und Wachstumshormone) verstärkt mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist. Aus diesem Grund wird bei Frauen die Menopause als kritische Phase für die Entwicklung von Übergewicht angesehen. Neben der verminderten Wirkung der weiblichen Hormone, wie beispielsweise Östrogen, können auch bestimmte soziale Umstände einen Einfluss auf die Gewichtszunahme bei postmenopausalen Frauen haben. Durch berufliche und persönliche Belastungen kommt es vermehrt zu Stimmungsschwankungen, was einen negativen Einfluss auf das Ess- und Bewegungsverhalten haben kann (Laederach-Hofmann, 2011).

Abbildung 1 - Verbreitung von Adipositas bei erwachsenen Frauen und Männern in Deutschland



Quelle: eigene Darstellung; Datenquelle: <http://www.gbe-bund.de>; abgerufen am 23.01.2012

Ein erhöhter BMI ($\geq 25,0$) ist ein Risikofaktor für viele Folge- und Begleiterkrankungen, wie z. B. arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Typ 2-Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Schlaganfall sowie orthopädische und psychosoziale Komplikationen (Benecke & Vogel, 2005, S. 15). Außerdem wurde in zahlreichen Studien eine positive Assoziation zwischen einem erhöhten Körperfettanteil und dem Risiko für Krebserkrankungen, so auch für Brustkrebs, beobachtet (Renehan et al., 2008).

Im Jahr 2008 waren weltweit 1,5 Milliarden Erwachsene übergewichtig, davon waren 200 Millionen Männer und knapp 300 Millionen Frauen adipös. Jährlich sterben mindestens 2,8 Millionen Menschen an den Folgen von Übergewicht. Laut WHO sind 44% der Diabeteserkrankungen, 23% der ischämischen Herzkrankheiten und 7% bis 41% bestimmter Krebserkrankungen auf die Folgen eines erhöhten Körperfettanteils zurückzuführen. Folge- und Begleiterkrankungen wie diese bedingen unter anderem die hohe Anzahl an Todesfällen (World Health Organization, 2011).

Die Anzahl übergewichtiger Menschen hat in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Industrienationen stetig zugenommen. Nach Informationen des Robert Koch Instituts, welche im Rahmen des telefonischen Gesundheitssurveys „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA)“ erhoben worden sind, sind in Deutschland im Jahr 2009 45% der weiblichen und 60% der männlichen Bevölkerung als übergewichtig anzusehen. Aus den Daten des Mikrozensus³, den das statistische Bundesamt 2009 durchführte, gehen sehr ähnliche Zahlen hervor. Nahezu 54% der Frauen sind normalgewichtig, etwa 29% übergewichtig^(K) und fast 14% adipös (Robert Koch Institut, 2011, S. 101).

2.2 Das Mammakarzinom

Beim Brustkrebs (Mammakarzinom, Carcinoma mammae) handelt es sich um bösartige (maligne) Tumore. Sie entstehen durch die unkontrollierte Teilung von Zellen des Brustgewebes. Diese entarteten Zellen vermehren sich schnell, können in das umliegende Gewebe einwachsen und es zerstören. Die in das umliegende Gewebe durchgedrungenen Tumore werden als invasive Karzinome bezeichnet. Sie bilden sich im Drüsenanteil der Brust, in den meisten Fällen in den Milchgängen, wie das „invasiv duktales Karzinom“. Die seltenere Art in den Drüsenläppchen, wird als „invasiv lobuläres Karzinom“ definiert. Die noch nicht in das umliegende Gewebe durchgedrungenen Tumore „duktales carcinoma in situ“ und „lobuläres carcinoma in situ“ sind häufig die Vorstufen der invasiven Karzinome. Gelangen die Zellen der invasiven Karzinome über den Blut- und Lymphstrom in andere Körperregionen, können sie sich dort ansiedeln und vermehren, wodurch Tochtergeschwülste (Metastasen) entstehen (Koubenec, 2011).

Auf Grund der Häufigkeit von Brustkrebserkrankungen bei Frauen und der verschwindend geringen Menge von Brustkrebsfällen bei Männern, liegt der Fokus der vorliegenden Arbeit auf Brustkrebserkrankungen von Frauen.

³ Statistische Erhebung, bei der nach bestimmten Zufallskriterien ausgewählte Haushalte beteiligt sind.

2.2.1 Histologie und Pathologie des Mammakarzinoms

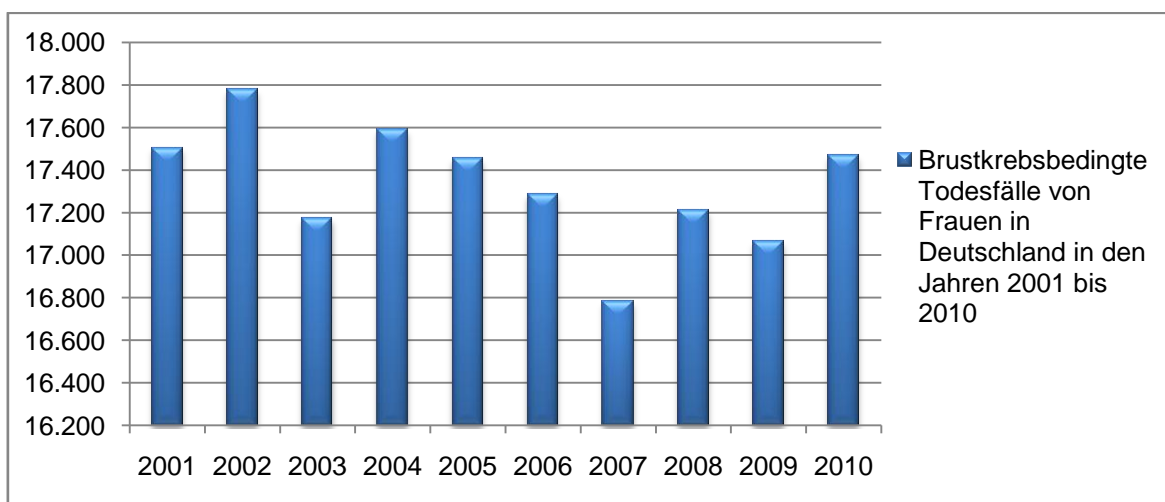
Ausdehnung und Art des Mammakarzinoms sagen viel über das Ausmaß der Erkrankung aus und haben einen Einfluss auf das Überleben nach der Diagnose (Hauner et al., 2011). Die Grundlage für die richtige Behandlung eines Mammakarzinoms, sowohl kurativ, als auch palliativ, ist der pathologische Befund. Um die individuelle operative und medikamentöse Therapie planen zu können, sind bestimmte Parameter eines Befundes notwendig, wie etwa die histologische Typisierung der invasiven Mammakarzinome, welche hier anhand der WHO-Klassifikation kurz erläutert wird. Der häufigste Tumortyp der Mammakarzinome ist mit 40% bis 75% das „invasiv duktales Karzinom“, gefolgt von dem „invasiv lobulären“ (5% bis 15%) und seinen Subtypen (medullär, tubulär, muzinöse, papillär). Andere Tumortypen sind in der Häufigkeit unter einem Prozent. Noch wichtiger als die Typisierung ist die korrekte Graduierung des Mammakarzinoms, da sie unter anderem signifikant mit dem Lymphknotenstatus (s.u.), dem Rezeptorstatus (s.u.) und der Mortalitätsrate korreliert. Tumorgrad 1 (G 1) steht für einen geringen Malignitätsgrad und wird als „gut differenziert“ bezeichnet, G 2 mit einem mäßigen Malignitätsgrad als „mäßig differenziert“, und G3 mit einem hohen Malignitätsgrad als „schlecht differenziert“. In Populationen mit symptomatischen Mammakarzinomen liegt das Verhältnis G1:G2:G3 bei 2:3:5. Im Zuge der Diagnostik wird auch der Östrogenrezeptor (ER) und der Progesteronrezeptor (PR) bestimmt. Dieser Hormonrezeptorstatus gibt Auskunft über das Ansprechen auf eine endokrine Hormontherapie, welche im Rahmen der Brustkrebsbehandlung durchgeführt werden kann. Rezeptorpositive Tumore werden als hormonsensitiv bezeichnet, wohingegen rezeptornegative Tumore als endokrin nicht ansprechbar angesehen werden (Nährig et al, 2007, S. 65). Des Weiteren wird bei der Diagnose der Her2-Status (human epidermal growth factor receptor 2) bestimmt. Neben der normalen Entwicklung der Brustdrüse wird auch das Wachstum der Brustkrebszelle durch das Her2-Protein reguliert. Eine Her2-Überexpression ist häufig mit einer schlechteren Prognose verbunden, da ein schnelleres Tumorwachstum und eine schnellere Tumorausbreitung vorliegen. Bei Patientinnen mit einem positiven Her2-Status kann eine Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) angewendet werden, um die wachstumsfördernden Signale, mittels Antikörper gegen den Her2-Rezeptor, zu blockieren. Nach der Operation wird anhand des entnommenen Brustgewebes das histopathologische TNM bestimmt. T steht für die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, N steht für die Anzahl und Lokalisation befallener Lymphknoten und M steht für das Auftreten und die Lokalisation von Fernmetastasen in anderen Organen. Geht der Operation eine Chemotherapie (CT) voraus, wird sie als neoadjuvant bezeichnet. Diese werden in den meisten Fällen durchgeführt, wenn der Tumor sehr groß oder entzündlich ist (Koubenec, 2011).

2.2.2 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist weltweit nach Lungenkrebs die zweithäufigste Krebsart (10,9% aller Krebserkrankungen). Unter den Frauen ist das Mammakarzinom mit rund 1,38 Millionen Neudiagnosen im Jahr 2008 der häufigste bösartige Tumor und mit 458.000 Todesfällen die fünfthäufigste Ursache aller krebsbedingten Todesfälle. Die Anzahl der Neudiagnosen ist im Vergleich zwischen Industrieländern und Entwicklungsländern fast gleich, in den Entwicklungsländern führt Brustkrebs jedoch häufiger zum Tod (International Agency for Research on Cancer, 2010).

Etwa jede elfte Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2006). Mit einer Inzidenz von 64.147 (29,3%) im Jahr 2008 ist auch in Deutschland das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und weist die häufigste krebsbedingte Mortalität auf (International Agency for Research on Cancer, 2010) & (Engel et al., 2007, S. 1). Laut dem Statistischen Bundesamt sind im Jahr 2010 in Deutschland 17.466 Frauen an Brustkrebs gestorben (Abbildung 2), dies entspricht 17,4% der tumorbedingten Todesfälle (Statistisches Bundesamt, 2012). Seit 1997 ist die Brustkrebssterblichkeit in der gesamten Bundesrepublik rückläufig. Bisher lassen sich jedoch keine Rückschlüsse ziehen, in welchem Maß die frühere Erkennung (u.a. Screening) und der medizinische Therapiefortschritt diese Zahlen bedingen (Giersiepen et al., 2005, S. 12). Zurzeit liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für Brustkrebspatientinnen bei 83% bis 87% (Robert Koch Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 7. Ausgabe 2010, S. 56).

Abbildung 2 - Brustkrebsbedingte Todesfälle von Frauen in Deutschland



Quelle: eigene Darstellung; Daten: Statistisches Bundesamt; www.detatis.de

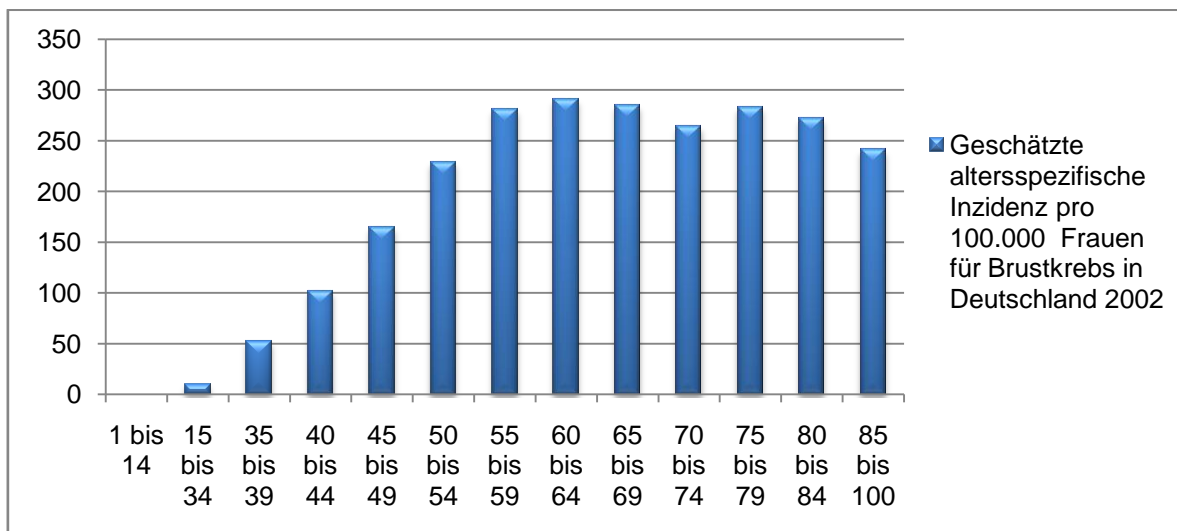
Im Vergleich zu anderen Krebsarten ist das mittlere Erkrankungsalter bei Brustkrebs mit 64 Jahren sehr früh (mittleres Erkrankungsalter Krebs insgesamt: 67 Jahre bei Frauen) (Robert Koch Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 7. Ausgabe 2010, S. 40).

Die vom Statistischen Bundesamt ermittelten Krankheitskosten für Brustkrebs liegen jährlich bei fast zwei Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt, 2012).

2.2.3 Risikofaktoren für das Mammakarzinom: Stand der Forschung

Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken erhöht sich mit fortschreitendem Alter. Mit Beginn der Menopause, ab ca. 55 Jahren, sind die höchsten Erkrankungsraten zu verzeichnen. Besonders auffällig ist der steile Anstieg der Neuerkrankungsraten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (Abbildung 3) (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2006, S. 44).

Abbildung 3 - Altersspezifische Inzidenz von Frauen mit Brustkrebs in Deutschland



Quelle: eigene Darstellung; Daten: Robert Koch Institut; Gesundheit in Deutschland, 2006; Brustkrebs, Kapitel 1.2.6.3

Des Weiteren sind anhand epidemiologischer Studien eine Reihe weiterer Risikofaktoren festgestellt worden. Dazu zählen eine frühe Menarche, Kinderlosigkeit, ein höheres Alter (ab ca. 30 Jahren) bei der ersten Geburt sowie ein später Eintritt in die Wechseljahre. Im Gegenzug schützen Geburten in jungen Jahren, mehrere Geburten und eine längere Stillzeit vor Brustkrebs. Ebenso wird die Hormontherapie mit Östrogenen, insbesondere jedoch die Kombination von Östrogenen und Gestagenen, in den Wechseljahren mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert. Ungefähr 5% bis 10% der bösartigen Brust- und Eierstockerkrankungen sind auf familiär erbliche Faktoren zurückzuführen. Die Brustkrebsgene 1 und 2 (**BR**east **CA**nCer 1 & **BR**east **CA**nCer 2) sind bislang bekannt und werden für 50% der Fälle verantwortlich gemacht. Neben diesen werden weitere Gene vermutet, die mit der Entstehung von Brustkrebs zusammenhängen.

Mittlerweile werden auch die lange umstrittenen Faktoren Alkohol- und Tabakkonsum als risikosteigernd anerkannt (Robert Koch Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 7. Ausgabe 2010, S. 56). Dass körperliche Aktivität das Brustkrebsrisiko senkt, konnte unter anderem in der Studie von Eliassen et al. gezeigt werden. Im Vergleich zwischen $< 3 \text{ MET}^4$ -Std./Woche (metabolisches Äquivalent in Stunden pro Woche) und $\geq 27 \text{ MET}$ -Std./Woche konnte ein Schutzfaktor für erhöhte körperliche Aktivität identifiziert werden (HR = 0,85; 95%KI = 0,78 – 0,93) (Eliassen et al., 2010). Ebenfalls konnte mehrfach festgestellt werden, dass eine Erhöhung der körperlichen Aktivität auch nach den Wechseljahren das Risiko von postmenopausalem Brustkrebs verringern kann (Schmidt et al., 2008) & (Eliassen et al., 2010). Laut „World Cancer Research Fund International (WCRF)“ konnte in der „Women’s Healthy Eating Living (WHEL) Study 1“, gezeigt werden, dass Brustkrebspatientinnen mit der höchsten körperlichen Aktivität (MET von mindestens 60 Minuten zügiges Gehen an fünf Tagen pro Woche) ein um 53% niedrigeres Risiko bezogen auf die Gesamtsterblichkeit haben, als Frauen mit geringster Aktivität (World Cancer Research Fund International, 2010). Ähnliche Ergebnisse wurden in einem Review von Davies et al. zusammengetragen (Davies, Batehup, & Thomas, 2011).

Seit einigen Jahren zählt auch eine erhöhte Körperfettmasse zu den Risikofaktoren für Krebserkrankungen (Roberts, Dive, & Renehan, 2010). Mehrere Studien und einige Metaanalysen haben anhand verschiedener Methoden die Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Körpergewicht und dem Krebsrisiko untersucht (Renehan et al., 2008) & (Wolin, Carson, & Colditz, 2010). In dem Bericht „Food, Nutrition, Physical Activity and Prevention of Cancer“ von der WCRF sind die Ergebnisse aus 43 Kohortenstudien und 156 Fall-Kontroll-Studien aufgeführt, die den Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs untersuchten (World Cancer Research Fund, 2007, S. 218-220). Auch im Bericht „Weight Control and Physical Activity“ der Organisation „International Agency for Research on Cancer (IARC)“ wurde der Zusammenhang zwischen erhöhtem Körperfett und Brustkrebs beschrieben (International Agency for Research on Cancer, 2002, S. 95-107). Es gilt als bewiesen, dass eine erhöhte Körperfettmasse mit einer Risikoerhöhung für postmenopausalen Brustkrebs einhergeht (Renehan et al., 2008). So konnte in der Metaanalyse von Renehan et al. gezeigt werden, dass eine Erhöhung des BMI um 5 kg/m^2 mit einer Risikoerhöhung von 1,12 ($p < 0,0001$) für postmenopausalen Brustkrebs assoziiert ist. Während bei einem BMI zwischen 25,0 und 29,9 nicht immer ein erhöhtes

⁴ Metabolisches Äquivalent: Stoffwechselumsatz eines Menschen bezogen auf den Ruheumsatz im Verhältnis zum Körpergewicht.

Risiko gezeigt werden konnte, wird ein BMI von $\geq 30,0$ als Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs anerkannt (Renehan et al., 2008).

2.2.4 Risikofaktor Übergewicht und Überleben nach Brustkrebs: Stand der Forschung

Da die Behandlung des Mammakarzinoms sich in den letzten Jahren dank neuer und effektiver Therapien stetig verbessert hat, sind Lebensstilfaktoren, wie das Körpergewicht nicht nur in Bezug auf das Risiko für die Brustkrebsentstehung, sondern auch hinsichtlich der Prognose des Mammakarzinoms von immer größer werdender Bedeutung (Giersiepen et al., 2005). In Meta-Analysen wurden die Ergebnisse zahlreicher Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien beschreiben und zusammengefasst, in denen der Zusammenhang von Körpergewicht und Überleben nach Brustkrebs untersucht worden war (Protani, Coory, & Martin, 2010) & (Hauner et al., 2011). Die Auswertungen von Protani et al. zeigten, dass Frauen mit einem BMI ≥ 30 , verglichen mit Frauen mit einem BMI < 30 , ein geringeres Gesamtüberleben hatten. Dabei waren die Hazard Ratios, bezogen auf das Gesamtüberleben (HR: 1,33; 95%KI: 1,21 - 1,47) und brustkrebsspezifische Überleben (HR: 1,33; 95%KI: 1,19 - 1,50) gleich. Ein Unterschied zeigte sich im Vergleich von prämenopausalen (HR: 1,47; 95%KI: 1,19 - 1,83) und postmenopausalen (HR: 1,22; 95% KI: 0,95 - 1,57) Frauen, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (Protani, Coory, & Martin, 2010). Ein ähnliches Ergebnis konnte auch von Berclaz et al. gezeigt werden. So konnte für prämenopausale Frauen ein um 22% erhöhtes Sterberisiko festgestellt werden (95%KI: 1,05 – 1,42) (Berclaz et al., 2004). Die Untersuchung von Hauner et al. ergab eine positive Assoziation zwischen dem BMI und der Mortalität sowohl für prämenopausale, als auch für postmenopausale Frauen (Hauner et al., 2011). Auch Caan et al. untersuchten anhand von 1.692 Brustkrebspatientinnen den Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Überleben. Sie konnten zeigen, dass Frauen mit einem BMI ≥ 30 ein um 60% höheres Sterberisiko hatten, als Frauen mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 (Caan et al., 2008). Eine weitere Studie konnte unterschiedliche Ergebnisse, bezogen auf dem BMI vor und nach der Diagnose, feststellen. Bei einem BMI von ≥ 30 vor der Brustkrebsdiagnose ergab sich ein HR von 1,52 (95%KI: 1,17 – 1,98). Anhand des BMI nach der Diagnose konnte kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden (HR: 1,27; 95%KI: 0,99 – 1,64). Es gibt Schätzungen, dass Adipositas für 8,6% aller krebsbedingten Todesfälle von Frauen verantwortlich ist (Roberts, Dive, & Renehan, 2010).

2.3 Ziel und Hypothese

Weltweit, so auch in Deutschland, nimmt die Anzahl von Brustkrebsneudiagnosen zu, weshalb neue Konzepte zur Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität der Patientinnen notwendig sind. Allerdings ist das Wissen über die Zusammenhänge von Lebensstil und Prognose bei einem Mammakarzinom gegenwärtig noch lückenhaft. Ursache-Wirkungsbeziehungen lassen sich nur schwer identifizieren und scheinen noch komplexer in Verbindung mit bekannten und unbekanntem Einflussfaktoren des Lebensstils (Hauner et al., 2011). Einer dieser Faktoren ist ein über das Normalmaß hinausgehender Körperfettanteil. Ein BMI von ≥ 25 wird in der Literatur als ein Risikofaktor für viele Folge- und Begleiterkrankungen, wie z. B. arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Typ 2-Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Schlaganfall, sowie orthopädische und psychosoziale Komplikationen, beschrieben (Benecke & Vogel, 2005, S. 15). Weiterhin bestehen Assoziationen zwischen Übergewicht und dem Risiko für die Entstehung von Brustkrebs. Darüber hinaus konnte in Studien mehrfach eine Erhöhung der Gesamt- und brustkrebsspezifischen Mortalität im Zusammenhang mit Übergewicht identifiziert werden (Protani, Coory, & Martin, 2010).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage, ob ein erhöhter BMI einen Einfluss auf das Überleben nach einer Brustkrebserkrankung hat. Am Beispiel der postmenopausalen Brustkrebspatientinnen aus der MARIE⁵-Kohorte wurde die Hypothese eines negativen Einflusses von Übergewicht auf das Gesamtüberleben nach der Diagnose eines Mammakarzinoms untersucht. Zur Überprüfung der Hypothese wurde zwischen Übergewichtigen^(K) (BMI 25,0 – 29,9) und Adipösen (BMI ≥ 30) unterschieden und Vergleiche zu Normalgewichtigen (BMI 18,5 – 24,9) vorgenommen. Des Weiteren wurden prognostisch relevante Faktoren eines Mammakarzinoms und bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von Übergewicht und Brustkrebs in der Analyse berücksichtigt.

H_0 = Übergewicht hat keinen Einfluss auf das Überleben nach Brustkrebs.

H_1 = Übergewicht hat einen negativen Einfluss auf das Überleben nach Brustkrebs.

⁵ Akronym für: **M**ammakarzinom-**R**isikofaktoren-**E**rhebung

3. Material und Methoden

3.1 MARIE Studiendesign

Zur Prüfung der Hypothese wurden die Daten der MARIE-Studie herangezogen. Die MARIE-Studie ist eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie, die von August 2002 bis September 2005 in Hamburg und der Region Rhein-Neckar-Karlsruhe (RNK) durchgeführt wurde. Hauptziel der Studie war es, Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs zu identifizieren, um Ansätze für die Risikoreduzierung entwickeln zu können (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2011). Die Einschlusskriterien für alle Studienteilnehmerinnen waren ein Alter von 50 bis 74 Jahren, ein aktueller Meldestatus beim Einwohnermeldeamt in einem der Studiengebiete, ausreichende deutsche Sprachkenntnisse sowie die körperliche und mentale Interviewfähigkeit (Flesch-Janys et al., 2008).

Durch 51 Kliniken und Praxen konnten mit Hilfe von Einlieferungslisten, Operationsplänen, Pathologieberichten und dem Hamburger Krebsregister Brustkrebspatientinnen identifiziert werden. Sie wurden in die Studie einbezogen, wenn sie im Zeitraum vom 1.1.2001 bis 30.9.2005 in Hamburg und vom 1.8.2002 bis 31.7.2005 in der Region RNK, ein histologisch bestätigtes primäres invasives oder in situ Karzinom der Brust hatten (ICD 10 pos. C50 und D05). Von 6.114 Patientinnen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, nahmen 3.919 (64,1%) Patientinnen an der Studie teil (Flesch-Janys et al., 2008). Darunter befanden sich 606 Frauen, bei denen der Zeitraum zwischen Diagnose und Interview länger war, da sie retrospektiv über die Meldung durch das Hamburgische Krebsregister in die Studie aufgenommen wurden (Obi, 2009, S. 15-16).

Pro Patientin wurden zwei Kontrollen mit gleichem Geburtsjahr aus dem jeweiligen Melderegister der Studienregion per Zufall ausgewählt. Das Ausschlusskriterium war eine Brustkrebserkrankung vor Studienbeginn. Von 17.093 nahmen 7.421 (43,4%) Kontrollen an der Studie teil (Flesch-Janys et al., 2008).

Die Interviews wurden zwischen dem 1.8.2002 und dem 31.12.2005 durchgeführt (Obi, 2009, S. 15).

Auf Basis der MARIE-Studie wurde im Sommer 2009 ein Follow-up der Patientinnenkohorte durchgeführt (MARIE^{Plus}-Studie). Die erneute Befragung der Patientinnen hatte das Ziel, den Einfluss verschiedener Lebensstilfaktoren und genetischer Faktoren auf die Prognose und das Überleben nach Brustkrebs zu untersuchen (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2011). Im Rahmen der

MARIE^{Plus}-Studie wurde unter anderem der Vitalstatus (lebend/verstorben) bis zum 31.12.2009 erhoben. Mithilfe vorliegender Pathologieberichte fand ein Abgleich der TNM-Daten und weiterer histopathologischen Befunde statt. Anhand eines Fragebogens wurden Veränderungen im Lebensstil seit der Diagnose erfasst (Vrieling et al., 2011).

3.2 Erhebungsinstrument

Die Datenerhebung im Rahmen der MARIE-Studie erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens durch eine persönliche Befragung der Studienteilnehmerinnen. Die Interviews dauerten circa eineinhalb Stunden (Flesch-Janys et al., 2008). Der Hauptfragebogen enthielt 102 Fragen und der Schwerpunkt lag auf der Erfassung der Hormontherapie in den Wechseljahren. Außerdem wurden demografische, biografische und anthropometrische Daten, wie Menarchealter und Schwangerschaft, Größe und Gewicht erhoben (Vrieling et al., 2011). Ein weiterer Bestandteil des Fragebogens waren Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand, dem sozioökonomischen Status, gynäkologischer Anamnese, Gesundheitsvorsorgeverhalten, vorhergehenden Brustkrankungen und Tumoren, Familienvorgeschichte, allgemeiner Krankengeschichte, Rauchverhalten und Alkoholkonsum, körperlicher Aktivität sowie Umwelt- und Arbeitsplatzbelastungen.

Um den Vitalstatus der MARIE-Patientinnen zu erfassen, fand im Rahmen der MARIE^{Plus}-Studie ein Abgleich mit den Daten der Einwohnermeldeämter statt. Todesdatum und Todesursache wurden anhand der Sterbeurkunden über die Gesundheitsämter ermittelt. Im Rahmen von Telefoninterviews von Mai bis September 2009 wurden Rezidive⁶ der primären Mammakarzinome identifiziert. Von Teilnehmerinnen, die nicht erreichbar oder verstorben waren, wurden Krankenakten herangezogen oder der/die behandelnde Arzt bzw. Ärztin kontaktiert (Vrieling et al., 2011).

3.3 Statistische Methoden

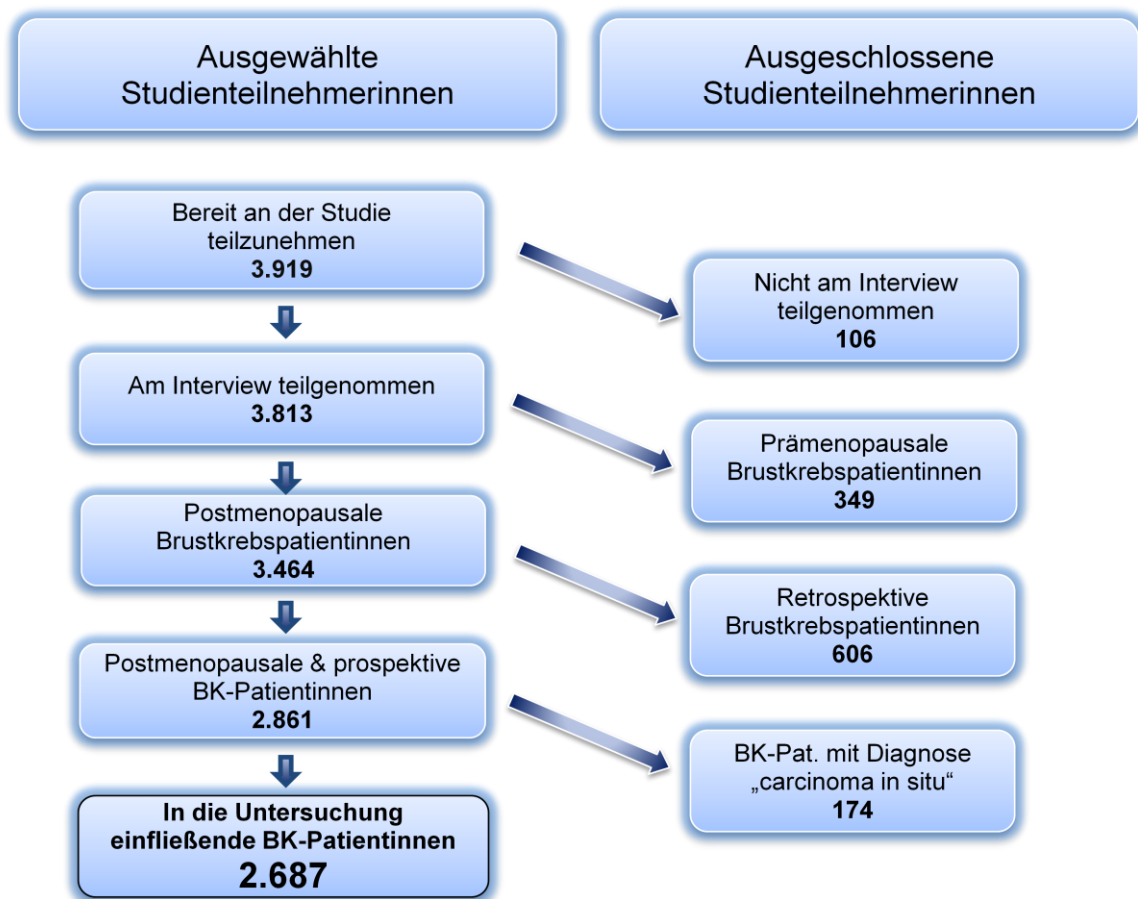
3.3.1 Basis-Definitionen

In die nachfolgende Analyse wurden nur postmenopausale MARIE-Patientinnen (Fälle) eingeschlossen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Gründe sowohl für die Entstehung von Übergewicht, als auch für die Entstehung von Brustkrebs sich je nach Menopausenstatus unterscheiden. Diese 3.464 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen (Abbildung 4) wurden als solche eingestuft, wenn die letzte

⁶ Erneut aufgetretener Tumor

natürliche Menstruation mindestens zwölf Monate vor der Diagnose war oder eine beidseitige operative Entfernung der Eierstöcke (Ovarektomie) vorgenommen wurde. Weitere Gründe für die postmenopausale Einstufung war das Ausbleiben der Menstruation auf Grund einer vorausgegangenen, nicht brustkrebsbedingten Chemo- oder Strahlentherapie und ein Alter von über 55 Jahren mit einer vorausgegangenen operativen Gebärmutterentfernung (Hysterektomie) oder Hormoneinnahme (Flesch-Janys et al., 2008). Da bei den 606 retrospektiven Fällen der Zeitraum zwischen Diagnose und Interview vergleichsweise größer war, und somit das erhobene Gewicht der Patientinnen durch den fortgeschrittenen Krankheits- und Therapieverlauf beeinflusst gewesen sein könnte, wurden diese aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Abbildung 4 - Auswahl der Studienteilnehmerinnen



Quelle: eigene Darstellung

Nachdem auch 174 Patientinnen mit dem häufig als Vorstufe bezeichneten „carcinoma in situ“ ausgeschlossen wurden, umfasste die vorliegende Untersuchung 2.687 Patientinnen.

Aus der im Interview per Selbstangabe ermittelten Größe (cm) und dem Gewicht (kg) zum Interviewzeitpunkt wurde der BMI errechnet. Angelehnt an die BMI-Klassifizierung der WHO wurden aus der metrischen Variable BMI die drei Kategorien Normalgewicht, Übergewicht^(K) und Adipositas gebildet (Tabelle 1). Patientinnen aus der Kategorie Untergewicht wurden auf Grund geringer Fallzahl (n = 30) der Kategorie Normalgewicht zugeordnet.

Die Patientinnen wurden anhand ihres Alters zum Diagnosezeitpunkt in fünf Gruppen zu je fünf Jahren eingeteilt.

Aus den Antworten zum höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss und zum Ausbildungsstatus wurden folgende Bildungskategorien gebildet:

- „niedrig“: „Keinen Abschluss“, „Hauptschule ohne Ausbildung“ und „Hauptschule + betriebliche Ausbildung“ oder „Realschule und keine betriebliche Ausbildung“
- „mittel“: „Realschule oder Polytechnische Oberschule + betriebliche Ausbildung oder Fachschule“, „Fachhochschulreife + betriebliche Ausbildung oder Fachschule“
- „hoch“: „Abitur + betriebliche Ausbildung oder Fachschule“, „Realschule oder Fachhochschulreife + Fachhochschule“ und „Realschule oder Abitur + Hochschule“

Die genauen Formulierungen und Zusammensetzungen der Hormonpräparate, welche die Frauen gegebenenfalls zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden eingenommen haben, wurden der Roten Liste⁷ entnommen. Frauen wurden als Hormontherapieanwenderinnen bezeichnet, wenn sie jemals länger als drei Monate Präparate mit Östrogenen, Gestagenen, oder eine Kombination beider Hormone, eingenommen haben (Flesch-Janys et al., 2008)

Weitere Bestandteile der vorliegenden Untersuchung waren Angaben zu Diabeteserkrankungen, zum Rauchverhalten und zur körperlichen Aktivität, welche auf Selbstangaben der Studienteilnehmerinnen basieren. Die Aussagen zur physischen Aktivität wurden anhand eines Leitfadens (Ainsworth et al., 2000) in MET-Std./Woche umgerechnet. Diese Werte bestehen aus einer Summe von Hausarbeit, Beruf und Freizeitaktivitäten ab dem 30. Lebensjahr, welche auf Basis der gesamten Population in Quintile eingeteilt wurden. (Schmidt et al., 2008). Auf Grund der Auswahl der Studienteilnehmerinnen für diese Arbeit, erfolgte die Einteilung nicht in Quintilen, sondern in fünf etwa gleich großen Gruppen.

⁷ Arzneimittelverzeichnis mit Informationen zu in Deutschland vermarkteten Arzneimitteln und Medizinprodukten

Daten zum TNM-Status, Tumorgrad, Rezeptorstatus, Her2/neu-Status und Histologie wurden histopathologischen Berichten der beteiligten Kliniken und Pathologien entnommen und in Kategorien zusammengefasst (Vrieling et al., 2011).

3.3.2 Cox-Regressionsanalyse

Für die Untersuchung des Gesamtüberlebens der postmenopausalen Brustkrebspatientinnen wurde das Cox-Regressionsmodell angewendet. Der Startzeitpunkt war das jeweilige Diagnosedatum. Für die Zensierungen wurde als Endzeitpunkt das Datum des letzten Kontaktes oder das Ende des Follow-ups (31.12.2009) verwendet und für das Ereignis Tod wurde das Sterbedatum laut Sterbeurkunde herangezogen. Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests auf Signifikanz geprüft ($\alpha = 0,05$). Die Follow-up-Zeit galt als abhängige Zeitvariable sowohl bei der Kaplan-Meier-Methode, als auch in den Cox-Regressionsmodellen. Sie zeigte den Vitalstatus vom Zeitpunkt der Diagnose bis maximal zum 31.12.2009 in Monaten.

In den Cox-Regressionsmodellen wurden Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle unter Verwendung der kategorialen Variable BMI (Normalgewicht, Übergewicht^(K), Adipositas) berechnet. Die BMI Kategorie Normalgewicht stellte dabei die Referenzkategorie dar. Zunächst wurden die HRs der Gewichtsklassen in einem univariaten Modell berechnet.

Im multivariaten Modell der Cox-Regression wurde neben der kategorialen Variable BMI, unter anderem nach den prognostischen Variablen Tumorgröße, Nodalstatus, Metastasen, Tumorgrad, Rezeptorstatus, Her2/neu-Status und Histologie adjustiert (Tabelle 2).

Tabelle 2 - Kovariaten im adjustierten Modell der Cox-Regressionsanalyse

- Alter (in Kategorien zu 5 Jahren)
- Bildungsstand (niedrig, mittel, hoch)
- Hormoneinnahme (jemals > 3 Monate)
- Diabetes
- Rauchstatus
- Körperliche Aktivität (in Gruppen)
- Tumorgröße, Nodalstatus, Metastasen
- Tumorgrad, Rezeptorstatus, Her2neu, Histologie

Quelle: eigene Darstellung

Außerdem umfasste das adjustierte Modell folgende Kovariaten, welche durch die Literaturrecherche als Risikofaktoren für Übergewicht, beziehungsweise Brustkrebs identifiziert werden konnten: Alter (in Kategorien), Bildungsstand, Hormoneinnahme, Diabetes, Rauchstatus und körperliche Aktivität (Tabelle 2). Alle Kovariaten wurden gleichzeitig im multivariaten Modell getestet. Neben der hypothesengerichteten Auswahl der Kovariaten wurde die Stärke des Zusammenhangs anhand des Korrelationskoeffizienten nach Spearman Rho (r_s) zur metrischen Variable BMI, unter Ausschluss von fehlenden Werten, ermittelt. Alle Tests waren zweiseitig und wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war. Zur Interpretation der Stärke des Zusammenhangs wurden die Richtwerte aus Tabelle 3 hinzugezogen.

Tabelle 3 - Richtwerte zur Interpretation der Korrelationskoeffizienten

Betrag des Korrelationskoeffizienten	Mögliche Interpretation
0	Keine Korrelation
Über 0 – 0,2	Sehr schwache Korrelation
0,2 – 0,4	Schwache Korrelation
0,4 – 0,6	Mittlere Korrelation
0,6 – 0,8	Starke Korrelation
0,8 bis unter 1	Sehr starke Korrelation
1	Perfekte Korrelation

Quelle: eigene Darstellung; Brosius, F.; SPSS 8 Professionelle Statistik unter Windows

Die statistische Modellierung und Auswertung erfolgte mit dem Programm PASW (Predictive Analysis SoftWare) Statistics Version 18.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristik der Studienpopulation

Von den 2.687 in die Untersuchung eingeschlossenen postmenopausalen Brustkrebspatientinnen lagen von vier Patientinnen keine Angaben zum BMI vor. Der Mittelwert der metrischen Variable BMI war 26,1 (Standardabweichung 4,55; Median 25,4; Minimum 15,4; Maximum 50,4). Die folgende Beschreibung der 2.683 Patientinnen nimmt Bezug auf Tabelle 4 (siehe unten).

Durch die Einteilung in die Gewichtsklassen laut WHO wurden 1.217 Frauen (45,4%) der Kategorie Normalgewicht, 987 (36,8%) der Kategorie Übergewicht^(K) und 479 (17,9%) der Kategorie Adipositas zugeordnet. Insgesamt lebten 1.221 Patientinnen in Hamburg und 1.462 in der Region Rhein-Neckar-Karlsruhe. Bezogen auf die Studiengebiete waren Normalgewichtige in beiden Studiengebieten etwa gleich verteilt. Frauen mit einem BMI ≥ 25 stammten vermehrt aus der RNK-Region.

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die meisten Patientinnen 60 bis 69 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter aller Patientinnen lag bei 63,4 Jahren. Die Wenigsten waren in der Alterskategorie 50 bis 54 Jahre (4,5%). Der größte Teil der Normalgewichtigen war zwischen 60 und 64 Jahren, wohingegen Übergewichtige^(K) und Adipöse häufiger zwischen 65 und 69 Jahre alt waren.

Insgesamt hatten 1.591 (59,3%) der befragten Frauen einen „niedrigen“, 704 (26,2%) einen „mittleren“ und 386 (14,4%) einen „hohen“ Bildungsstand. Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass 21,4% der Normalgewichtigen, 9,6% der Übergewichtigen^(K) und 6,3% der Adipösen einen hohen Bildungsstand hatten, wohingegen 47,6% der Normalgewichtigen, 66,9% der Übergewichtigen^(K) und 73,5% der Adipösen einen niedrigen Bildungsstand hatten. Daraus lässt sich schließen, dass MARIE-Patientinnen mit einem höheren BMI häufiger einen niedrigeren Bildungsstand hatten.

Insgesamt haben 1.754 Frauen (65,4%) bis zum Zeitpunkt der Befragung länger als drei Monate Hormone eingenommen, davon waren 871 normalgewichtig.

Von den MARIE-Patientinnen gaben 241 (9,0%) an, an Diabetes mellitus erkrankt zu sein. Davon hatten 54 Frauen einen BMI zwischen 18,5 und 24,9 und 187 hatten einen BMI von ≥ 25 . Bei Betrachtung der einzelnen Gewichtskategorien waren 4,4% der Normalgewichtigen, 9,9% der Übergewichtigen^(K) und 18,6% der Adipösen von einer Diabeteserkrankung betroffen.

Über die Hälfte ($n = 1510$; 56,3%) der Patientinnen hat nie geraucht, etwa ein Viertel ($n = 685$; 25,5%) hat früher geraucht und fast ein Fünftel ($n = 488$; 18,2%) hat zum Zeitpunkt der Diagnose geraucht. Unter den Raucherinnen zum Zeitpunkt der Diagnose, waren 269 Normalgewichtige (22,1% der Kategorie Normalgewicht), 156 Übergewichtige^(K) (15,8% der Kategorie Übergewicht^(K)) und 63 Adipöse (13,2% der Kategorie Adipositas).

Insgesamt bekamen 119 Patientinnen (4,4%) vor der Operation eine Chemotherapie. Eine Tumorgöße von unter 2 cm (T1) wurde am häufigsten bei Normalgewichtigen ($n = 744$) und Übergewichtigen^(K) ($n = 514$) festgestellt. Bei den Adipösen war eine Tumorgöße von 2 cm bis 5 cm (T2) mit 43,4% ($n = 208$) die häufigste Diagnose.

109 Patientinnen (4,1%) hatten einen Tumor mit einer Größe von mehr als 5 cm (T3). Dies entspricht 2,9% der Normalgewichtigen, 4,5% der Übergewichtigen^(K) und 5,8% der Adipösen. Bei 5,8% der Adipösen, 2,0% der Übergewichtigen^(K) und 2,0% der Normalgewichtigen wurde die Diagnose T4 gestellt (Tumor mit Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut).

Bei 63,4% der Patientinnen waren die Lymphknoten nicht befallen (N0). Die meisten davon waren normalgewichtig (n = 810; 66,6% der Kategorie Normalgewicht). Die Diagnose N1 (1 - 3 befallene Lymphknoten in der Achsel) wurde in jeder Gewichtsklasse mit knapp über 20% fast gleich häufig gestellt. Von 164 Patientinnen mit vier bis neun befallenen Lymphknoten in der Achsel waren die meisten übergewichtig^(K) (n = 72). Zehn oder mehr befallene Lymphknoten in der Achsel oder unter/über dem Schlüsselbein (N3) konnte bei 4,4% aller Patientinnen diagnostiziert werden, die meisten davon (n = 44) waren übergewichtig^(K). Metastasen wurden bei 99 Patientinnen (3,7%) festgestellt. 3,2% der Normalgewichtigen, 3,3% der Übergewichtigen^(K) und 5,6% der Adipösen waren davon betroffen.

Der am häufigsten diagnostizierte Tumorgrad war G 2 mit 52,3%. In den einzelnen Gewichtsklassen war der Anteil mit über 50% fast gleich verteilt. Bei den Normalgewichtigen waren 20,9%, bei den Übergewichtigen^(K) 17,0% und bei den Adipösen 10,6% der Tumore gut differenziert (G 1). Im Vergleich dazu waren die Tumore bei 27,9% der Normalgewichtigen, 27,1% der Übergewichtigen^(K) und 35,3% der Adipösen schlecht differenziert (G 3).

ER positiv und PR positiv waren mit 63,0% die am häufigsten vorkommenden Rezeptorstatus. Bei 18% aller Frauen war eine endokrine Therapie auf Grund der negativen Rezeptorstatus nicht möglich. In keiner Gewichtsklasse waren auffällige abweichende Anteile erkennbar. Die Diagnose invasiv duktales Karzinom wurde bei 1.836 (68,4%) Frauen gestellt. Unter den Normalgewichtigen waren 67,1%, unter den Übergewichtigen^(K) 67,9% und bei den Adipösen 72,9% davon betroffen. Adipöse hatten somit häufiger ein Karzinom im Drüsenanteil der Brust. Anteilig zeigten sich hier keine besonderen Unterschiede zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen^(K). Das invasiv lobuläre Karzinom war in allen drei Gewichtsklassen die zweithäufigste Diagnose.

Tabelle 4 - Charakteristik der Studienpopulation & Korrelationskoeffizienten

	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas	Gesamt	Korrelation mit BMI (metrisch)
	n=1217 (45,4%)	n=987 (36,8%)	n=479 (17,9%)	N=2.683 (100%)	
	n (%) Spaltenprozent	n (%) Spaltenprozent	n (%) Spaltenprozent	n (%) Spaltenprozent	Korrelationskoeffizient (p-Wert)
Studienzentrum					
Hamburg	627 (51,5%)	415 (42,0%)	179 (37,4%)	1.221 (45,5%)	
Rhein-Neckar-Karlsruhe	590 (48,5%)	572 (58,0%)	300 (62,6%)	1.462 (54,5%)	
Alterskategorie (in Jahren)					0,074 (< 0,001)
50 - 54	70 (5,8%)	28 (2,8%)	24 (5,0%)	122 (4,5%)	
55 - 59	247 (20,3%)	185 (18,7%)	93 (19,4%)	525 (19,6%)	
60 - 64	374 (30,7%)	278 (28,2%)	117 (24,4%)	769 (28,7%)	
65 - 69	344 (28,3%)	293 (29,7%)	157 (32,8%)	794 (29,6%)	
70 - 75	182 (15,0%)	203 (20,6%)	88 (18,4%)	473 (17,6%)	
Bildungsstand					-0,239 (< 0,001)
niedrig	579 (47,6%)	660 (66,9%)	352 (73,5%)	1.591 (59,3%)	
mittel	376 (30,9%)	232 (23,5%)	96 (20,0%)	704 (26,2%)	
hoch	261 (21,4%)	95 (9,6%)	30 (6,3%)	386 (14,4%)	
keine Angaben	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,2%)	2 (0,1%)	
Hormoneinnahme (jemals > 3 Monate)					-0,163 (< 0,001)
nein	343 (28,2%)	329 (33,3%)	249 (52,0%)	921 (34,3%)	
ja	871 (71,6%)	656 (66,5%)	227 (47,4%)	1.754 (65,4%)	
keine Angaben	3 (0,2%)	2 (0,2%)	3 (0,6%)	8 (0,3%)	
Diabetes					0,175 (< 0,001)
nein	1.160 (95,3%)	888 (90,0%)	389 (81,2)	2.437 (90,8)	
ja	54 (4,4%)	98 (9,9%)	89 (18,6%)	241 (9,0%)	
keine Angaben	3 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	5 (0,2%)	
Rauchstatus					-0,080 (< 0,001)
niemals	654 (53,7%)	560 (56,7%)	296 (61,8%)	1.510 (56,3%)	
früher	294 (24,2%)	271 (27,5%)	120 (25,1%)	685 (25,5%)	
derzeit	269 (22,1%)	156 (15,8%)	63 (13,2%)	488 (18,2%)	
Körperliche Aktivität in Gruppen					0,018 (= 0,355)
1. Gruppe (niedrigste körperliche Aktivität)	246 (20,2%)	201 (20,4%)	91 (19,0%)	538 (20,1%)	
2. Gruppe	244 (20,0%)	209 (21,2%)	93 (19,4%)	546 (20,4%)	
3. Gruppe	259 (21,3%)	195 (19,8%)	97 (20,3%)	551 (20,5%)	
4. Gruppe	241 (19,8%)	195 (19,8%)	94 (19,6%)	530 (19,8%)	
5. Gruppe (höchste körperliche Aktivität)	213 (17,5%)	174 (17,6%)	99 (20,7%)	486 (18,1%)	
keine Angaben	14 (1,2%)	13 (1,3%)	5 (1,0%)	32 (1,2%)	

Tumorgröße					0,171 ($< 0,001$)
T 1	744 (61,1%)	514 (52,1%)	186 (38,8%)	1.444 (53,8%)	
T 2	367 (30,2%)	360 (36,5%)	208 (43,4%)	935 (34,8%)	
T 3	35 (2,9%)	44 (4,5%)	30 (6,3%)	109 (4,1%)	
T 4	24 (2,0%)	20 (2,0%)	28 (5,8%)	72 (2,7%)	
CT vor Operation	46 (3,8%)	48 (4,9%)	25 (5,2%)	119 (4,4%)	
keine Angaben	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,4%)	4 (0,1%)	
Nodalstatus					0,080 ($< 0,001$)
N 0	810 (66,6%)	612 (62,0%)	279 (58,2%)	1.701 (63,4%)	
N 1	262 (21,5%)	208 (21,1%)	108 (22,5%)	578 (21,5%)	
N 2	60 (4,9%)	72 (7,3%)	32 (6,7%)	164 (6,1%)	
N 3	39 (3,2%)	44 (4,5%)	34 (7,1%)	117 (4,4%)	
CT vor Operation	46 (3,8%)	48 (4,9%)	25 (5,2%)	119 (4,4%)	
keine Angaben	0 (0,0%)	3 (0,3%)	1 (0,2%)	4 (0,1%)	
Metastasen					0,045 (= 0,020)
nein	1.171 (96,2%)	942 (95,4%)	449 (93,7%)	2.562 (95,5%)	
ja	39 (3,2%)	33 (3,3%)	27 (5,6%)	99 (3,7%)	
keine Angaben	7 (0,6%)	12 (1,2%)	3 (0,6%)	22 (0,8%)	
Tumorgrad					0,080 ($< 0,001$)
G 1	254 (20,9%)	168 (17,0%)	51 (10,6%)	473 (17,6%)	
G 2	610 (50,1%)	537 (54,4%)	257 (53,7%)	1.404 (52,3%)	
G 3	340 (27,9%)	267 (27,1%)	169 (35,3%)	776 (28,9%)	
keine Angaben	13 (1,1%)	15 (1,5%)	2 (0,4%)	30 (1,1%)	
Rezeptorstatus Östrogen/ Progesteron					0,073 ($< 0,001$)
negativ/negativ	249 (20,5%)	149 (15,1%)	91 (19,0%)	489 (18,2%)	
positiv/negativ oder negativ/positiv	240 (19,7%)	193 (19,6%)	72 (15,0%)	505 (18,8%)	
positiv/positiv	728 (59,8%)	645 (65,3%)	316 (66,0%)	1.689 (63,0%)	
Her2/neu Status					0,002 (= 0,905)
negativ	907 (74,5%)	717 (72,6%)	352 (73,5%)	1.976 (73,6%)	
positiv	227 (18,7%)	182 (18,4%)	79 (16,5%)	488 (18,2%)	
keine Angaben	83 (6,8%)	88 (8,9%)	48 (10,0%)	219 (8,2%)	
Histologie					-0,037 (= 0,055)
duktal	817 (67,1%)	670 (67,9%)	349 (72,9%)	1.836 (68,4%)	
lobulär	250 (20,5%)	219 (22,2%)	79 (16,5%)	548 (20,4%)	
duktal & lobulär	59 (4,8%)	45 (4,6%)	18 (3,8%)	122 (4,5%)	
tubulär, gemischt, andere typen	87 (7,1%)	50 (5,1%)	31 (6,5%)	168 (6,3%)	
keine Angaben	4 (0,3%)	3 (0,3%)	2 (0,4%)	9 (0,3%)	

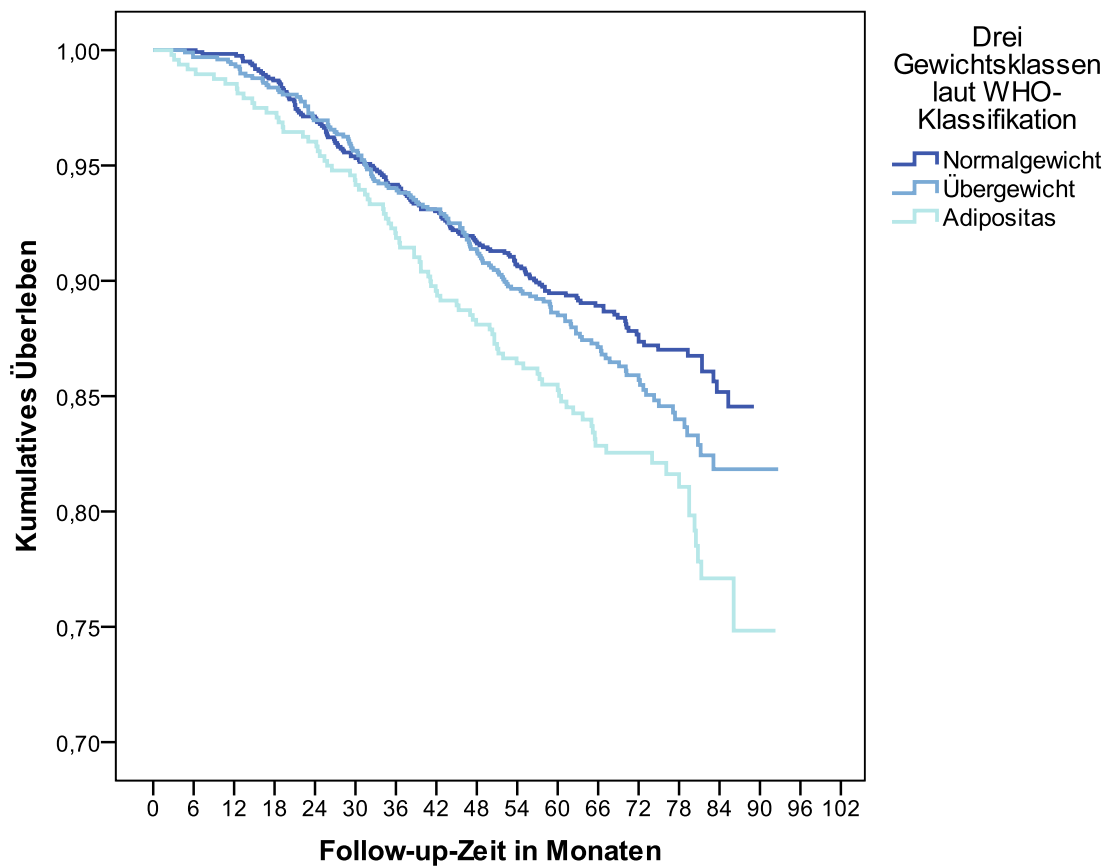
Quelle: eigene Darstellung

4.2 Cox-Regressionsanalyse

In die folgende Untersuchung wurden alle postmenopausalen MARIE-Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom eingeschlossen, sofern ein BMI errechnet werden konnte. Im Rahmen des Follow-ups konnte von einer Patientin kein Vitalstatus erhoben werden, weshalb 2.682 Frauen in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Die mediane Follow-up-Zeit betrug fünf Jahre und neun Monate (Minimum zwei Monate und 21 Tage; Maximum 92 Monate und 21 Tage). Vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum 31.12.2009 waren 383 Patientinnen verstorben.

Abbildung 5 - Überlebensraten in Monaten



Quelle: eigene Darstellung

Zur grafischen Veranschaulichung sind die Kaplan-Meier-Kurven der drei Gewichtskategorien in Abbildung 5 dargestellt. Der Kaplan-Meier-Schätzer zeigte 5-Jahres-Überlebensraten von 89% bei Normalgewichtigen, 88% bei Übergewichtigen^(K) und 85% bei Adipösen. Nach 90 Monaten (7,5 Jahren) lagen die Überlebensraten bei 84,5% bei Normalgewichtigen, 82% bei Übergewichtigen^(K) und 75% bei Adipösen (Abbildung 5).

Da der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit bei über 50% lag, konnte die mediane Überlebenszeit nicht bestimmt werden. Der Log-Rank Test zeigte, dass bezogen auf die Überlebenszeit signifikante Unterschiede zwischen den Gewichtsklassen bestanden ($\chi^2 = 10,99$; p-Wert = 0,004).

Im univariaten Modell der Cox-Regression wurde untersucht, ob ein erhöhter BMI einen Einfluss auf das Überleben der postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom hat. Insgesamt wurden 2.299 (85,7%) Patientinnen zensiert, dies entspricht 1.066 (87,6%) Normalgewichtige, 844 (85,6%) Übergewichtige^(K) und 389 (81,2%) Adipöse. Bei 383 (14,3%) Patientinnen trat das Ereignis Tod auf.

Im Vergleich zu der Referenzgruppe Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9) hatten Patientinnen mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 ein um 19% erhöhtes Sterberisiko. Das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant (95%KI: 0,94 - 1,49). Bei den Frauen mit einem BMI von ≥ 30 bestand im Vergleich zur Referenzgruppe ein um 55% erhöhtes Sterberisiko. Das Ergebnis war statistisch signifikant (HR: 1,55; 95%KI: 1,19 - 2,01) (Tabelle 5).

Tabelle 5 - Ergebnisse der Cox-Regression Modell 1 & 2

Modell 1 (unadjustiert)				Modell 2 (adjustiert [*])			
	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall			Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert			Unterer Wert	Oberer Wert
Normalgewicht (Referenz)	1,00			Normalgewicht (Referenz)	1,00		
Übergewicht^(K)	1,19	0,94	1,49	Übergewicht^(K)	1,07	0,83	1,37
Adipositas	1,55	1,19	2,01	Adipositas	1,02	0,76	1,36

** adjustiert nach: Alter (in Kategorien), Bildungsstand, Hormoneinnahme, Diabetes, Rauchstatus, körperliche Aktivität, Tumorgroße, Nodalstatus, Metastasen, Tumorgad, Rezeptorstatus, Her2/neu-Status, Histologie*
Quelle: eigene Darstellung

Um den Einfluss von Confounder auf den beobachteten Effekt möglichst ausschließen zu können, wurde im zweiten Modell für bekannte, in Kapitel 2 aufgeführte Risikofaktoren für Übergewicht und Brustkrebsrisiko adjustiert.

Die Korrelationskoeffizienten der metrischen Variable BMI und der Kovariaten sind in Tabelle 4 dargestellt. Es bestand jeweils ein sehr schwacher Zusammenhang zwischen BMI und Alter, Hormoneinnahme (negativer Zusammenhang), Diabetes, Rauchstatus (negativer Zusammenhang), TumorgroÙe, Nodalstatus, Tumorgrad und Rezeptorstatus (p-Wert < 0,001). Der Zusammenhang zwischen BMI und Metastasen war ebenfalls sehr schwach (p-Wert = 0,02). Zwischen BMI und Bildungsstand bestand ein schwacher negativer Zusammenhang bei einem Korrelationskoeffizienten von -0,239 (p-Wert < 0,001). Es konnte kein Zusammenhang zu körperlicher Aktivität, Her2/neu und Histologie festgestellt werden (Tabelle 4). Auf Grund des in der Literatur beschriebenen erhöhten Risikos für postmenopausalen Brustkrebs bei geringerer körperlicher Aktivität wurde diese Variable jedoch in die folgende Analyse eingeschlossen. Die Histologie und der Her2-Status sind aussagekräftige Faktoren hinsichtlich der Art des Tumors bzw. der möglichen Behandlung und werden trotz des nicht gezeigten Zusammenhangs zum BMI in die Analyse eingeschlossen.

Da im zweiten Modell der Cox-Regressionsanalyse alle Fälle mit fehlenden Werten der Kovariaten ausgeschlossen wurden, waren noch 2.576 (95,9%) Fälle für die Analyse verfügbar. Davon wurden 2.226 (82,9%) Patientinnen zensiert und bei 350 (13,0%) Patientinnen lag ein Ereignis vor.

Im adjustierten Modell (multivariat) zeigte sich, dass Patientinnen mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 ein um sieben Prozent (HR: 1,07; 95%KI: 0,83 - 1,37) erhöhtes Risiko hatten zu sterben, als Patientinnen mit einem BMI < 25. In der Gewichtsklasse Adipositas bestand im Vergleich zur Referenzgruppe ein um zwei Prozent (HR: 1,02; 95%KI: 0,76 - 1,36) erhöhtes Sterberisiko. Beide Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 5).

Tabelle 6 - Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle der Kovariaten im multivariaten Modell der Cox-Regressionsanalyse

Kovariate	Hazard Ratio (HR)	95% Konfidenzintervall	
		Oberer Wert	Unterer Wert
Tumorgrad			
T1 (Referenz)	1,00		
T2	1,339	1,016	1,765
T3	1,897	1,193	3,017
T4	2,205	1,381	3,521
CT vor Operation	3,639	2,378	5,568

Nodalstatus			
N0 (Referenz)	1,00		
N1	1,624	1,230	2,143
N2	1,707	1,133	2,572
N3	3,554	2,463	5,126
CT vor Operation	3,639	2,378	5,568
Metastasen			
Nein (Referenz)	1,00		
Ja	5,429	3,941	7,477
Tumorgrad	1,00		
G1 (Referenz)			
G2	1,703	1,061	2,735
G3	2,491	1,516	4,091
Rezeptorstatus Östrogen/Progesteron			
negativ/negativ (Referenz)	1,00		
positiv/negativ oder negativ/positiv	0,889	0,647	1,223
positiv/positiv	0,525	0,396	0,695
Alterskategorie (in Jahren)			
50 – 54 Jahre (Referenz)	1,00		
55 – 59 Jahre	1,291	0,691	2,414
60 – 64 Jahre	1,501	0,806	2,795
65 – 69 Jahre	1,670	0,902	3,094
70 – 75 Jahre	2,123	1,134	3,973
Bildungsstand			
niedrig (Referenz)	1,00		
Mittel	0,867	0,664	1,131
hoch	0,804	0,548	1,178
Hormoneinnahme (jemals > 3 Monate)			
Nein (Referenz)	1,00		
Ja	0,663	0,526	0,835
Diabetes mellitus			
nein (Referenz)	1,00		
Ja	1,467	1,079	1,993
Rauchstatus			
nie (Referenz)	1,00		
Früher	1,028	0,786	1,344
derzeit	1,551	1,178	2,042

Körperliche Aktivität			
1. Gruppe (niedrigste körperliche Aktivität (Referenz))	1,00		
2. Gruppe	0,810	0,583	1,125
3. Gruppe	0,648	0,451	0,932
4. Gruppe	0,851	0,617	1,172
5. Gruppe	1,018	0,739	1,402
Her2/neu Status			
negativ (Referenz)	1,00		
positiv	0,905	0,692	1,185
Histologie			
duktal (Referenz)	1,00		
lobulär	0,870	0,643	1,176
duktal & lobulär	1,132	0,654	1,960
tubulär, gemischt, andere typen	1,130	0,699	1,829

Quelle: eigene Darstellung

Im adjustierten Modell zeigte sich, dass das Risiko innerhalb des untersuchten Zeitraums zu sterben, mit einem schlechteren TNM-Status steigt. So hatten Patientinnen mit einem Tumor von mehr als 5cm Größe (T3) ein um mehr als 89% erhöhtes Sterberisiko. Auffällig war auch das erhöhte Risiko der Patientinnen, welche vor der Operation eine Chemotherapie bekamen (HR: 3,639; 95% KI: 2,378; 5,568) oder bereits Metastasen hatten (HR: 5,429; 95% KI: 3,941; 7,477). Einen schützenden Effekt bezogen auf das Überleben ergab der Rezeptorstatus ER positiv/PR positiv (HR: 0,525; 95%KI: 0,396; 0,695) und die Hormoneinnahme von mehr als drei Monaten (HR:0,663; 95%KI: 0,526; 0,835). Im Alter von 70 bis 75 Jahren stieg das Risiko zu sterben um 112%, andere Altersklassen zeigten keine statistisch signifikanten Hazard Ratios. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose rauchten, hatten ein um 55% erhöhtes Risiko zu sterben. Keine Effekte zeigten die Faktoren Bildung, körperliche Aktivität, Her2/neu-Status und Histologie des Tumors (alle Ergebnisse in Tabelle 6).

5. Diskussion

Übergewicht ist mit der Entstehung eines Mammakarzinoms assoziiert. Welchen Einfluss biologische Faktoren und Lebensstilfaktoren, wie beispielsweise ein erhöhter Körperfettanteil, auf das Überleben nach einer Brustkrebserkrankung haben, ist noch nicht vollständig erklärt. Umfassende Studien sind notwendig, um neue Konzepte zur Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität entwickeln zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher am Beispiel der postmenopausalen MARIE-Patientinnen untersucht, ob ein negativer Einfluss von Übergewicht auf das Gesamtüberleben nach der Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms, unter Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren, festgestellt werden kann.

Anhand der deskriptiven Ergebnisse auf Grundlage der 2.678 in die Untersuchung eingehenden postmenopausalen Brustkrebspatientinnen ist zunächst zu erkennen, dass Frauen mit einem BMI ≥ 25 im Durchschnitt älter waren, häufiger einen niedrigen Bildungsstand hatten und häufiger an Diabetes mellitus erkrankt waren als normalgewichtige Patientinnen. Auffällig ist jedoch auch, dass je höher der BMI (bezogen auf die drei Gewichtskategorien) war, desto seltener haben die Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose geraucht, oder jemals Hormone zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden eingenommen. Bezogen auf den TNM-Status waren die Diagnosen bei den Übergewichtigen schlechter, besonders bei den Adipösen. Auch Tumore mit hoher Malignität (G3) waren in der Gewichtskategorie Adipositas anteilig häufiger. Im Vergleich zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen^(K), hatten adipöse Frauen häufiger ein invasiv duktales Karzinom

Für die Überlebenszeitanalyse wurde das Cox-Regressionsmodell angewendet. Vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Ende des Follow-ups am 31.12.2009 lag für 383 Patientinnen das Ereignis Tod vor und 2.299 Patientinnen wurden zensiert. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei fünf Jahren und neun Monaten. Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse zeigte der Kaplan-Meier-Schätzer 5-Jahres-Überlebensraten von 89% bei Normalgewichtigen, 88% bei Übergewichtigen^(K) und 85% bei Adipösen. Im univariaten Modell der Cox-Regressionsanalyse konnte für Frauen mit einem BMI zwischen 25,0 und 29,9 im Vergleich zu der Referenzgruppe (BMI 18,5 – 24,9) zwar ein HR von 1,19 festgestellt werden, das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant (95%KI: 0,94 – 1,49). Allerdings zeigte sich für Frauen mit einem BMI ≥ 30 im Vergleich zu derselben Referenzgruppe ein statistisch signifikantes um 55% erhöhtes Risiko, innerhalb des untersuchten Zeitraums zu sterben. Im multivariaten Modell, adjustiert nach

prognostischen Faktoren und Risikofaktoren für Übergewicht und Brustkrebsentstehung, zeigte sich dieser Effekt nicht. Die HRs für Übergewicht^(K) und für Adipositas waren wesentlich kleiner und statistisch nicht signifikant (BMI 25,0 – 29,9: HR: 1,07; 95%KI: 0,83 – 1,37; BMI \geq 30: HR: 1,02; 95%KI: 0,76 – 1,36). Es zeigte sich, dass eine schlechtere Diagnose, zu erkennen an den prognostischen Faktoren TNM-Status und Tumorgrad, einen erheblichen negativen Einfluss auf das Überleben der postmenopausalen Brustkrebspatientinnen hatte. Einen schützenden Effekt ergab der Rezeptorstatus ER positiv/PR positiv (HR: 0,525; 95%KI: 0,396 - 0,695) und die Hormoneinnahme von mehr als drei Monaten (HR:0,663; 95%KI: 0,526 - 0,835).

Die H_0 Hypothese, welche besagt, dass Übergewicht keinen Einfluss auf das Überleben nach Brustkrebs hat, kann anhand der durchgeführten Analyse nicht verworfen werden.

Die im Jahr 2009 veröffentlichte Studie von Nichols et al. zeigte ähnliche Ergebnisse. Die Kohorte umfasste 3.993 Frauen aus den USA im Alter von 20 bis 79 Jahren mit einem invasiven Mammakarzinom. Untersucht wurde der Einfluss auf das Überleben anhand des BMI vor und nach der Diagnose. Zusätzlich wurde der Einfluss von Gewichtsveränderungen seit der Diagnose analysiert. Die BMI-Klassifikation erfolgte ebenfalls nach der Definition der WHO. In den adjustierten Modellen ergaben sich HRs für die Gesamtsterblichkeit, bezogen auf den BMI vor Diagnose im Vergleich zu der Referenzgruppe Normalgewicht, von 1,13 (95%KI: 0,90 – 1,42) für Übergewicht^(K) und 1,52 (95%KI: 1,17 – 1,98) für Adipositas. Bei einem erhöhten BMI nach Diagnose konnten weder für Übergewicht^(K) (HR: 0,91; 95%KI: 0,72 – 1,16), noch für Adipositas (HR: 1,27; 95%KI: 0,99 – 1,64) statistisch signifikante Risikoerhöhungen identifiziert werden. Bei der brustkrebsspezifischen Sterblichkeit zeigte sich ein Hazard Ratio von 2,28 (95%KI: 1,43 - 3,64) in der Gewichtskategorie Adipositas. Sowohl eine starke Gewichtszunahme, als auch eine erhebliche Gewichtsabnahme nach Diagnose wiesen eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit auf. Allerdings wurde in den Untersuchungen nicht zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen differenziert (Nichols et al., 2009).

Eine weitere Studie umfasste 6.370 prämenopausale und postmenopausale Brustkrebspatientinnen mit Tumoren in frühen Stadien. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 14 Jahre. Die Erhebung von Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI, welcher angelehnt an die Maßstäbe der WHO kategorisiert wurde, erfolgte nach der Diagnose. Im multivariaten Modell wurde nach den klassischen prognostischen Variablen adjustiert. Auch hier zeigte sich bezogen auf die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu der Referenzgruppe Normalgewicht lediglich ein statistisch signifikantes Ergebnis in der

Kategorie Adipositas (HR: 1,14; 95%KI: 1,03 – 1,38). Die Differenzierung nach Menopausenstatus ergab für postmenopausale Frauen keine signifikante Assoziation zwischen Übergewicht bzw. Adipositas und Gesamtsterblichkeit (Übergewicht^(K): HR: 1,06; 95%KI: 0,94 – 1,19; Adipositas: HR: 1,10; 95%KI: 0,96 – 1,26). Jedoch zeigte sich bei den prämenopausalen Frauen mit einem BMI von ≥ 30 eine signifikante Risikoerhöhung für die Gesamtsterblichkeit von 22% (HR: 1,22; 95%KI: 1,05 – 1,42) (Berclaz et al., 2004).

Basierend auf der Studie „Life After Cancer Epidemiology (LACE)“ untersuchten Caan et al. den Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Überleben nach Brustkrebs. Auf Grund von zwei Erhebungen konnte hier zwischen den BMI-Angaben ein Jahr vor Diagnose und zum Zeitpunkt der Diagnose unterschieden werden. Die Kohorte (n = 1.692) umfasste sowohl prämenopausale (26,3%) als auch postmenopausale (73,7%) Patientinnen mit Tumoren in frühen Stadien. Die Frauen waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Durchschnitt 58,3 Jahre und hatten einen durchschnittlichen BMI von 27,5. Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (adjustiert nach prognostisch relevanten Variablen und Lebensstilfaktoren) zeigten im Vergleich zu der Referenzgruppe Normalgewicht (BMI-Klassifikation laut WHO) ein Hazard Ratio von 1,20 (95%KI: 0,80 – 1,80) für Übergewichtige^(K) und 1,30 (95%KI: 0,8 – 1,90) für Adipöse, basierend auf den BMI-Angaben zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Beim BMI, erhoben ein Jahr vor Diagnose, war das Risiko innerhalb des untersuchten Zeitraums (7 Jahre) zu sterben für adipöse Frauen um 60% erhöht (HR: 1,60; 95%KI: 1,10 – 2,30) (Caan et al., 2008).

Ein Vergleich der oben aufgeführten Literatur und den Ergebnissen der durchgeführten Analyse zeigt, dass der Zusammenhang zwischen BMI und Überleben von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise Menopausenstatus und Zeitpunkt der Erhebung von Größe und Gewicht, beeinflusst wird. So scheint der Effekt von Übergewicht auf das Überleben bei prämenopausalen Frauen wesentlich stärker zu sein (Berclaz et al., 2004). Außerdem wurde mehrfach ein höherer negativer Effekt bezogen auf den BMI vor Diagnose festgestellt (Caan et al., 2008) & (Nichols et al., 2009), was darauf hinweist, dass das Gewicht zum Zeitpunkt der Diagnose einen anderen Einfluss auf das Überleben bzw. auf die Prognose hat, als das Gewicht vor der Diagnose. Dies könnte bedeuten, dass eine kontinuierliche Gewichtszunahme oder auch ein über längere Zeit bestehendes Übergewicht im mittleren Erwachsenenalter einen stärkeren negativen Einfluss auf die Lebenserwartung nach einer Brustkrebserkrankung hat.

Wie in der vorliegenden Untersuchung wurde auch von Berclaz et al. festgestellt, dass bei übergewichtigen Frauen ein ungünstigerer TNM-Status des Tumors diagnostiziert wurde. Dies bestätigt die Annahme, dass ein erhöhter BMI einen negativen Einfluss auf die Prognose und das Überleben nach Brustkrebs hat. Eine andere Erklärung für dieses Ereignis könnte sein, dass bei Übergewichtigen, auf Grund des häufig größeren Brustvolumens, Tumore in frühen Stadien schlechter tastbar sind und es somit zu einer späteren Diagnose kommen kann. Die Tatsache, dass übergewichtige Frauen der MARIE-Kohorte zum Zeitpunkt der Diagnose älter waren, könnte diese These unterstützen. Eine weitere Vermutung ist das erhöhte Tumorwachstum, bedingt durch endogene Faktoren, bei fortgeschrittener Tumorgroße und gleichzeitig hohem BMI (Berclaz et al., 2004). Auch eine schlechtere Diagnose in Bezug auf den Nodalstatus und Fernmetastasen wird von anderen Autoren beschrieben. Sie vermuten eine potenzierende Wirkung auf die Ausbreitung durch einen höheren Körperfettanteil (Berclaz et al., 2004).

Das erhöhte Sterberisiko bei einem BMI ≥ 30 , welches im univariaten Modell der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden konnte, ist daher wahrscheinlich auf die ungünstigen prognostischen Faktoren wie TNM-Status und Tumorgrad bei bestehendem Übergewicht zurückzuführen. Weitere Analysen in Subgruppen, unterteilt nach Tumorcharakteristik und Menopausenstatus, wären sinnvoll. Um Effektmodifikation zu vermeiden, sollte ebenfalls nach den Faktoren Hormoneinnahme und Rezeptorstatus, welche einen Einfluss auf die Brustkrebssterblichkeit haben, stratifiziert werden. Am Beispiel der MARIE-Kohorte wäre dies aufgrund der relativ geringen Fallzahl jedoch nicht möglich. Auch der Vergleich zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen wäre anhand der MARIE-Kohorte auf Grund der geringen Fallzahl der prämenopausalen Frauen (n = 349) nicht aussagekräftig genug.

Es wäre möglich, dass der BMI-Effekt in der vorliegenden Arbeit unterschätzt wurde, da er auf Selbstangaben der Patientinnen basiert (Bias „soziale Erwünschtheit“). Die Zuordnung der Untergewichtigen in die Kategorie Normalgewicht kann den Effekt des Übergewichts verringern (Goodwin, 2010), auf Grund der geringen Fallzahl (n = 30) ist dies in der vorliegenden Untersuchung jedoch unwahrscheinlich. Eine Gewichtszunahme nach der Brustkrebsdiagnose ist ein häufiges Ereignis (Hauner et al., 2011). Am Beispiel der „Health, Eating, Activity, and Lifesyle (HEAL)“ Kohorte zeigten Irwin et al., dass bei 68% der Patientinnen mit einem Mammakarzinom (n = 514) das Körpergewicht zwischen dem ersten und dritten Jahr nach der Diagnose um bis zu 4,7 Kilogramm erhöht war (Irwin et al., 2005). Die Gründe für eine Gewichtszunahme nach der Brustkrebsdiagnose sind komplex und noch nicht ausreichend untersucht (Hauner et al., 2011). Neben dem Einfluss der Medikamente im Rahmen der Brustkrebstherapie werden unter anderem

Assoziationen mit den biologischen Faktoren wie zum Beispiel Insulin und insulinähnliche Wachstumsfaktoren, sowie Geschlechtssteroiden vermutet (Irwin et al., 2005). Auch diesbezüglich ist eine Unterschätzung von Übergewicht in der vorliegenden Arbeit nicht auszuschließen, da teilweise ein längerer Zeitraum zwischen Diagnose und Erhebung von Größe und Gewicht lag, und somit das Gewicht zum Zeitpunkt der Erhebung bereits erhöht gewesen sein könnte. In zukünftigen Studien sollte die Erhebung von Größe und Gewicht zeitnah zu der Diagnose erfolgen, um potentielle Unterschätzungen ausschließen zu können. Des Weiteren wäre die Aufzeichnung von Gewichtsveränderungen im Rahmen von Follow-ups sinnvoll, um sie zum einen in die Überlebenszeitanalyse einzuschließen, und zum anderen um die Gründe für eine mögliche Gewichtszunahme genauer untersuchen zu können.

Zu bedenken ist außerdem, dass der BMI das Verhältnis zwischen Körpergröße und Körpergewicht beschreibt und nicht zwangsläufig die Höhe der Körperfettmasse. Bei der Entstehung von Folge- und Begleiterkrankungen auf Grund einer erhöhten Körperfettmasse hat das Fettverteilungsmuster einen Einfluss (Benecke & Vogel, 2005, S. 7), weshalb das Waist-to-hip Ratio (WHR = Taille-Hüft-Verhältnis) in brustkrebsbezogenen Risiko- und Überlebenszeitanalysen verstärkt untersucht werden sollte. In der Metaanalyse von Protani et al., in welcher der Effekt von Übergewicht auf das Überleben nach Brustkrebs analysiert wurde, konnte ein geringer Unterschied zwischen den Messmethoden BMI und WHR festgestellt werden (BMI: HR: 1,33; KI: 1,21 – 1,47 & WHR: HR: 1,31; KI: 1,08 – 1,58). Ein Vergleich dieser Ergebnisse ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da lediglich vier von 45 Studien das WHR zur Risikoberechnung herangezogen haben. Unter diesen waren Borugian et al. die einzigen, die zudem nach Menopausenstatus differenziert haben (Protani, Coory, & Martin, 2010). Um bessere Aussagen treffen zu können, welches Fettverteilungsmuster mit einer schlechteren Prognose oder auch mit einem kürzeren Überleben assoziiert ist, sollte das WHR in zukünftigen Studien als zusätzliche Messmethode herangezogen werden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Untersuchung ist die alleinige Betrachtung des Gesamtüberlebens der Brustkrebspatientinnen. Da Übergewicht, hauptsächlich durch kardiovaskuläre Erkrankungen, generell einen negativen Einfluss auf die Lebensdauer hat (Rosenberg, Czene, & Hall, 2009), wären Vergleiche von Gesamtüberleben und brustkrebspezifischem Überleben in Verbindung mit dem BMI wahrscheinlich aussagekräftiger. Die Stärken der hier durchgeführten Analyse ist die Datenauswertung anhand einer großen Anzahl von postmenopausalen Frauen und das vollständige Follow-up. Anhand des Literaturvergleichs ist zu erkennen, dass die Differenzierung nach Menopausenstatus von großer Bedeutung ist, da sowohl die Gründe für die Entstehung

von Übergewicht, als auch die Ursachen der Brustkrebsentstehung je nach Menopausenstatus unterschiedlich sein können. In der Untersuchung wurde nach den in der Literatur beschriebenen wichtigen prognostischen Faktoren, wie beispielsweise TNM-Status und Rezeptorstatus, differenziert. Des Weiteren wurden bekannte risikosteigernde Einflussfaktoren des Lebensstils in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Verbleibende Confounder sind jedoch nicht auszuschließen.

6. Fazit

In der hier durchgeführten Analyse konnte kein erhöhtes Sterberisiko für übergewichtige postmenopausale Brustkrebspatientinnen festgestellt werden. Das erhöhte Sterberisiko, welches im univariaten Modell der Cox-Regressionsanalyse gezeigt werden konnte, ist möglicherweise auf die ungünstigeren prognostischen Faktoren bei einem BMI ≥ 30 zurückzuführen. Um den Einfluss eines erhöhten Körperfettanteils auf das Überleben nach einer Brustkrebserkrankung identifizieren zu können, sollte in folgenden Untersuchungen nach der Tumorcharakteristik stratifiziert werden. Ein Vergleich der oben aufgeführten Literatur und den Ergebnissen der durchgeführten Analyse lässt vermuten, dass der Einfluss von Übergewicht auf das Überleben sich je nach Menopausenstatus unterscheidet. Um die möglicherweise unterschiedlichen Risikofaktoren für eine kürzere Lebenserwartung aufzeigen zu können, sollte in zukünftigen Studien zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Frauen differenziert werden.

Die Prävalenz von Übergewicht nimmt weltweit zu, wodurch auch in Deutschland ein Anstieg der Folge- und Begleiterkrankungen zu erwarten ist. Somit steigt auch die Anzahl der Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Übergewichtsbezogene Präventions- und Gesundheitsförderungsmaßnahmen sind nicht umfangreich und oft nicht nachhaltig genug. Des Weiteren wird Übergewicht im Gesundheitssystem als ein privates Problem betrachtet, obwohl das Gesundheitssystem die direkten und indirekten Kosten trägt. Diese werden weiter ansteigen, solange gesundheitsfördernde Handlungen in diesem Bereich nicht wirksam umgesetzt werden. Primär- und sekundär ausgerichtete Maßnahmen sollten sich bereits an Kinder und Jugendliche richten, um gesunde Ernährungsweisen und körperliche Aktivität zu fördern. Eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem ist die Umsetzung effektiver Therapieprogramme zur Bekämpfung von Übergewicht (Benecke & Vogel, 2005, S. 24). In der Medizin und Forschung ist eine große Herausforderung der Assoziation von Übergewicht und Krebsrisiko die Verbindung von epidemiologischen und biologischen Faktoren (Roberts, Dive, & Renehan, 2010). Übergewicht wird in der heutigen

Gesellschaft als ein Problem dargestellt, welches von den Betroffenen Personen durch selbstverantwortliches Handeln leicht zu ändern wäre. Da viele Übergewichtige die Herausforderung, ihr Gewicht langfristig zu reduzieren, nicht bewältigen können, resultieren daraus nicht selten psychosoziale Folgen wie Schuldgefühle, sozialer Rückzug und Stigmatisierung. Um dem multifaktoriell verursachten Problem der Adipositas, welches in vielen Ländern bereits epidemische Ausmaße annimmt, entgegen zu wirken, ist ein Umdenken, sowohl in der Bevölkerung, als auch bei den zuständigen Instanzen im Gesundheitssystem notwendig (Hedebrand et al., 2004). Denn erst wenn die Entstehung von Übergewicht reduziert wird und Therapieprogramme langfristig erfolgreich sind, wird die Anzahl der Folge- und Begleiterkrankungen abnehmen.

„Die Welt, die wir geschaffen haben, ist das Resultat überholter Denkweisen und Strategien. Die unerwünschten Folgen, die wir damit geschaffen haben, bzw. die Probleme, die daraus entstanden sind, können nicht mit den gleichen Denkweisen und Strategien gelöst werden, durch die sie entstanden sind.“ **Albert Einstein**

7. Literaturverzeichnis

Ainsworth et al., B. E. (2000). *Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities*. USA: Medicine & Science in Sports & Exercise.

Benecke, A., & Vogel, H. (2005). *Übergewicht und Adipositas - Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 16*. Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Berlin.

Berclaz et al. (2004). *Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the international Breast Cancer Study Group experience*. Lugano, Schweiz: European Society for Medical Oncology.

Caan et al., B. J. (2008). *Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer*. Maryland, USA: National Institutes of Health.

Davies, N. J., Batehup, L., & Thomas, R. (2011). *The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature*. UK: British Journal of Cancer.

Deutsches Krebsforschungszentrum. (17. November 2011). www.dkfz.de. Abgerufen am 21. Januar 2012 von http://www.dkfz.de/de/epidemiologie-krebserkrankungen/arbeitsgr/genepi/ge_pr07_MARIE.html & http://www.dkfz.de/de/epidemiologie-krebserkrankungen/arbeitsgr/genepi/ge_pr01_marieplus.html

Eliassen et. al., A. (25. Oktober 2010). Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. USA: Archives of Internal Medicine.

Engel et al., J. (2007). Epidemiologie. Tumorzentrum München (Hrsg.), *Mammakarzinome* (S. 1 - 11). München: W. Zuckschwerdt Verlag.

Flesch-Janys et al., D. (2008). *Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy*. Genf, Schweiz: International Journal of Cancer.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2006). *Gesundheit in Deutschland*. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt. Berlin: Agit-Druck GmbH.

- Giersiepen et al. (2005). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Brustkrebs* (Bd. 25). Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Berlin: Oktoberdruck.
- Goodwin, P. J. (2010). *Commentary on: Effect of obesity on survival in women with breast cancer: systematic review and meta-analysis*. Heidelberg: Springer-Verlag GmbH.
- Hauner et al. (2011). *Einfluss von Übergewicht und Ernährung auf die Prognose des Mammakarzinoms*. Köln: Deutsches Ärzteblatt.
- Hedebrand et al., J. (2004). *Ist Adipositas eine Krankheit?* . Köln: Deutsches Ärzteblatt.
- International Agency for Research on Cancer. (2002). *Weight Control and Physical Activity*. Lyon, Frankreich: IARCPress.
- International Agency for Research on Cancer. (2010). <http://www.iarc.fr/>. Abgerufen am 26. Januar 2012 von <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp#TOP>
- Irwin et al., M. L. (2005). *Changes in Body Fat and Weight After a Breast Cancer Diagnosis: Influence of Demographic, Prognostic, and Lifestyle Factors*. USA: Journal Of Clinical Oncology.
- Koubenec, H.-J. (18. März 2011). www.brustkrebs-info.de. Abgerufen am 17. Januar 2012 von <http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?id=1.3&stat=open&substat=open>
- Laederach-Hofmann, K. (2011). www.meno-pause.ch. Abgerufen am 23. Februar 2012 von <http://meno-pause.ch/de/themen/ernaehrung/>
- Nährig et al, J. (2007). Pathologie des Mammakarzinoms. Tumorzentrum München (Hrsg.), *Mammakarzinome* (S. 49-76). München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- Nichols et al. (2009). *Body Mass Index Before and After Breast Cancer Diagnosis: Associations with All-Cause, Breast Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality*. Philadelphia, USA: American Association for Cancer Research.
- Obi, N. (2009). *Pflanzenpräparate bei Wechseljahrsbeschwerden und Brustkrebsrisiko*. Saarbrücken, Deutschland: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften Aktiengesellschaft & Co. KG.
- Protani, M., Coory, M., & Martin, J. H. (2010). *Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis*. USA: Springer Science & Business Media LLC.

Renehan et al., A. G. (2008). *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Philadelphia, USA: The Lancet; Elsevier Inc.

Robert Koch Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (7. Ausgabe 2010). *Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends*. Berlin: Westkreuz-Druckerei.

Robert Koch Institut. (2011). *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"*. Berlin: Oktoberdruck AG Berlin.

Roberts, D. L., Dive, C., & Renehan, A. G. (2010). *Biological Mechanisms Linking Obesity and Cancer Risk: New Perspectives*. Palo Alto, USA: Annual Review of Medicine.

Rosenberg, L., Czene, K., & Hall, P. (2009). *Obesity and poor breast cancer prognosis: an illusion because of hormone replacement therapy?* UK: British Journal of Cancer.

Schmidt et al., M. E. (2008). *Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer: Effect Modification by Breast Cancer Subtypes and Effective Periods in Life*. Philadelphia, USA: American Association for Cancer Research.

Statistisches Bundesamt. (2012). www-genesis.destatis.de. Abgerufen am 23. Januar 2012 von <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>

Vrieling et al. (2011). *Serum 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: a prospective patient cohort study*. London, UK: Breast Cancer Research/Bio Med Central.

Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. (2010). *Obesity and Cancer*. Washington, USA: The Oncologist.

World Cancer Research Fund International. (2010). www.wcrf.org. Abgerufen am 19. Januar 2012 von http://www.wcrf.org/hot-topics-cancer/physical_activity_and_breast_cancer_survival.php

World Cancer Research Fund. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, USA: American Institute for Cancer Research.

World Health Organization. (März 2011). www.who.int. Abgerufen am 25. Januar 2012 von <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Janine Wendt