

Adipositas als Risikofaktor für gynäkologische Tumoren

Implikationen bei Endometrium-, Ovarial-, Mamma- und Zervixkarzinomen

Epidemiologische Studien zeigen eine deutliche Assoziation zwischen Adipositas und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung verschiedener, darunter gynäkologischer Karzinome. Zudem ist das Komplikations- und Mortalitätsrisiko bei stark übergewichtigen Frauen mit Malignomen deutlich erhöht. Im Folgenden werden neuere Erkenntnisse zu Pathomechanismen, Prognosen und therapeutischen Implikationen entsprechend dem Menopausenstatus beleuchtet.

KONSTANTIN DEDES, DANIEL FINK

Adipositas (BMI > 30) und Übergewicht (BMI 25–29,9) gehören weltweit zu den gravierendsten öffentlichen Gesundheitsproblemen mit zunehmender Inzidenz in verschiedenen Ländern. In der Schweiz zeigt sich im letzten Jahrzehnt eine Stabilisierung der Inzidenz, trotzdem wird Adipositas als globale Epidemie betrachtet. Männer sind fast doppelt so häufig von Adipositas oder Übergewicht betroffen wie Frauen. Für die Entwicklung von Malignomen, insbesondere des Endometriumkarzinoms, wird Adipositas jedoch immer mehr als Risikofaktor erkannt.

Risikofaktor für eine Vielzahl von Malignomen und Komplikationen

Epidemiologische Studien zeigen eine deutliche Assoziation zwischen Adipositas und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung verschiedener Karzinome – zum Beispiel des Kolons, des Endometriums, der Brust, der Nieren oder des Pankreas – und gehört nun somit zu den anerkannten Risikofaktoren für Krebs (1). Das Sterberisiko für Krebs ist bei schwer adipösen Patienten um zirka 50% erhöht verglichen mit Normalgewichtigen. Bei Frauen ist Adipositas am stärksten mit Mortalität für Endometriumkarzinom assoziiert (Tabelle).

Adipositas gilt darüber hinaus als Risikofaktor für die verzögerte Diagnosestellung und schlechteres Überleben nach Therapie. Beispielsweise beeinträchtigt vermehrtes Fettgewebe die klinische und sonografische Untersuchung. Für die chirurgische Therapie ist Adipositas ein wichtiger Risikofaktor für intra- und perioperative Komplikationen. Dies führt nicht nur zu erhöhter Morbidität und Mortalität, sondern auch zu signifikanten Verzögerungen für den Beginn von adjuvanten Therapien.

Pathomechanismus

Exzessive Nahrungszufuhr und verminderte körperliche Aktivität führen zur vermehrten Energiespeicherung in Adipozyten (Fettzellen) und somit zur Adipositas. Die veränderte endokrine Funktion dieser Zellen kann in der Folge Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch Krebs verursachen. Der genaue Pathomechanismus für die Entstehung von Krebs durch Adipositas ist jedoch noch nicht gut untersucht (3). Indirekte Kausalitäten, wie zum Beispiel die Adipositas-bedingte chronische Inflammation, welche zur vermehrten Karzinogenese führen kann, werden unter anderem dafür verantwortlich gemacht. Sicherlich spielen aber vorwiegend direkte parakrine und endokrine Einflüsse auf den Tumor eine entscheidendere Rolle.

Bei hormonabhängigen Karzinomen ist die gesteigerte Östrogenbildung durch die vermehrte Expression von Aromatase in den Adipozyten sicherlich entscheidend. Erhöhte Insulinspiegel haben wiederum eine wichtige Signalfunktion auf den «Insulin-like-growth-actor-Rezeptor-1» (IGFR-1), welcher diverse Zellwachstumsprozesse aktiviert. Aber auch Zytokine, welche von den Adipozyten direkt in die nähere

Merkmale

- **Adipositas stellt einen wichtigen Risikofaktor** für verschiedene Karzinome dar, darunter für das Endometriumkarzinom und das Mammakarzinom in der Postmenopause.
- **Adipositas gehört zu den wenigen modifizierbaren** Risikofaktoren für Krebs.
- **Nicht nur die Krebsinzidenz**, auch die Mortalität wird negativ durch Adipositas beeinflusst.

Tabelle:

Erhöhung des Karzinomrisikos pro 5 kg/m², Anstieg des BMI je nach Organ (adaptiert nach [2]) (gynäkologische Tumoren/Brustkrebs fett markiert)

Karzinom	Hazard ratio
des Endometriums	1,62
der Gallenblase	1,31
der Niere	1,25
der Leber	1,19
der Zervix	1,10
des Kolons	1,10
des Ovars	1,10
Schilddrüse	1,09
der Brust, postmenopausal	1,05

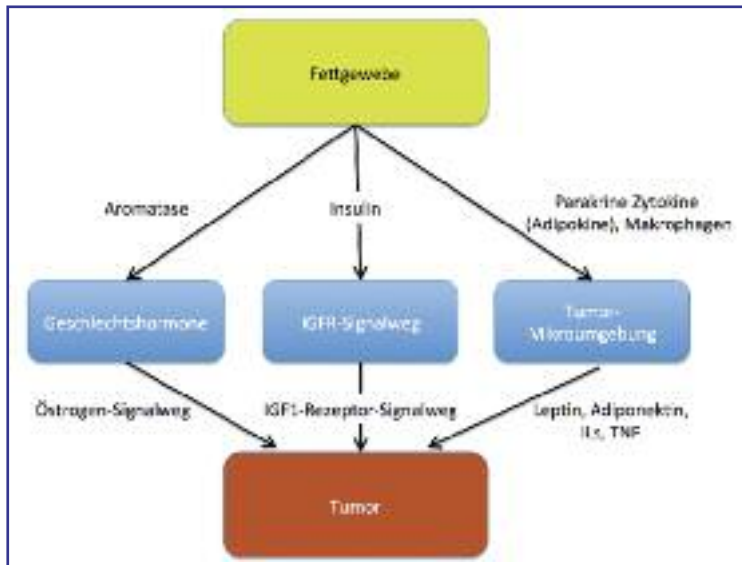


Abbildung: Einflussmechanismen durch vermehrtes Fettgewebe für die Entwicklung Adipositas-assoziiierter Tumoren: vermehrte Aromataseexpression, erhöhte Insulinspiegel, parakrine Zytokine.

Umgebung sezerniert werden, können die Entstehung und das Wachstum von Krebszellen begünstigen (Abbildung).

Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist das am häufigsten mit Adipositas assoziierte Malignom der Frau (1, 2). Übergewichtige und adipöse Frauen haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, bei schwer adipösen Frauen (BMI > 40) ist es sogar auf das Sechsfache erhöht (2). Adipositas wird nicht nur als ein Risikofaktor betrachtet, sondern zunehmend als wichtigster Faktor bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms. Hypertonie und Diabetes mellitus, welche ebenfalls als Risikofaktoren anerkannt sind, scheinen vielmehr Ko-Faktoren der Adipositas als unabhängige Risikofaktoren zu sein.

Kausalität der Typ-I- und der Typ-II-Tumoren

Die Kausalität lässt sich mitunter mit dem zeitgleichen Anstieg der Inzidenz sowohl der Adipositas als auch des Endometriumkarzinoms in den letzten Jahrzehnten erklären. Die Inzidenz der Adipositas korreliert jedoch nur mit der des Typ-I-Endometriumkarzinoms (endometrioides, Low-grade-Histologie), was

sich mechanistisch gut mit der östrogenabhängigen Karzinogenese erklären lässt (4). Dabei führt ein relativer und persistierender Östrogenüberschuss im Vergleich zu Progesteron zu einer Überstimulation des Endometriums. Über Vorstufen entsteht dann schrittweise von der einfachen, atypischen und dann komplexen Hyperplasie das invasive, gut differenzierte endometrioides Endometriumkarzinom. Vermehrte Aromatase-Aktivität im Fettgewebe bei übergewichtigen Frauen begünstigt den relativen Östrogenüberschuss.

Im Gegensatz dazu zeigen die aggressiveren Typ-II-Tumoren in den letzten Jahrzehnten eine konstante Inzidenz und weisen somit keine Assoziation mit Adipositas auf.

Der Schweregrad des Übergewichts korreliert auch linear mit dem Alter bei Diagnose eines endometrioiden (Typ-I-)Karzinoms. So liegt der Altersgipfel bei schwer adipösen Patientinnen (BMI > 50) zirka 10 Jahre früher als bei normalgewichtigen Patientinnen, bei denen der Altersgipfel bei 67 Jahren liegt. Dabei scheint nicht das Gewicht im jugendlichen Alter, sondern vielmehr die Gewichtszunahme nach dem 40. Lebensjahr bis hin zur Postmenopause entscheidend zu sein (5). Umgekehrt senkt eine Gewichtsreduktion durch Diät oder bariatrische Chirurgie das Risiko deutlich und gehört somit zu den wichtigen Präventionsmaßnahmen unter anderem für das Endometriumkarzinom (6).

Prognosefaktoren

Adipöse Patientinnen präsentieren sich im Gegensatz zu normalgewichtigen Patientinnen mit Endometriumkarzinom also häufiger mit Typ-I- als mit Typ-II-Karzinomen. Sie weisen insgesamt günstigere prognostische Parameter (Infiltrationstiefe, Lymphknotenstatus etc.) auf (7). Trotzdem ist die Gesamtmortalität (krebsbedingt inkl. nicht krebsbedingt) bei adipösen Patientinnen deutlich erhöht, dies vor allem aufgrund der Adipositas-bedingten Mortalität und aufgrund gehäufte Metastasierung bei Diagnosestellung. Perioperative Komplikationen (Wundinfekte, Thrombosen) und verlängerte Hospitalisationszeiten sind erwartungsgemäss ebenfalls erhöht. Die Nebenwirkungen nach der adjuvanten Radiotherapie sind häufiger kutan als gastrointestinal. Ob eine gezielte Gewichtsreduktion nach Krebsdiagnose zu einem günstigeren krankheitsfreien Überleben führt, wurde bisher nicht untersucht.

Mammakarzinom

Mammakarzinome sind in der Mehrzahl östrogenabhängige Karzinome, da sie nicht nur eine Östrogenrezeptorexpression aufweisen, sondern auch gleichzeitig eine Aktivierung von deren Signalkaskade zeigen. Die zeitliche und auch quantitative Exposition von Östrogenen auf das Brustgewebe (frühe Menarche,

späte Menopause, Dauer und Dosis von Hormonersatztherapie etc.) gehört zu den etablierten Risikofaktoren für die Entstehung von Mammakarzinomen. Die Adipositas wird ebenfalls über die vermehrte postmenopausale Östrogenproduktion zu den hormonabhängigen Risikofaktoren gezählt. In verschiedenen prospektiven Kohortenstudien, meist Präventionsstudien, wurde eine 1,5- bis 2-fache Risikoerhöhung für postmenopausale Frauen mit einem BMI von > 30 beobachtet (8). Vorwiegend handelte es sich dabei um hormonrezeptorpositive Karzinome. Allerdings lassen sich aufgrund der geringen Fallzahl von hormonrezeptornegativen Fällen keine definitiven Konklusionen zum Rezeptorstatus ziehen.

Im Gegensatz dazu erwies sich ein erhöhter BMI bei prämenopausalen Frauen in gewissen Studien als leicht protektiver Faktor (Risiko 0,8-fach erhöht), wofür noch keine plausible Erklärung besteht (8).

Ätiologisch wird die erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen bei adipösen Frauen hauptsächlich der vermehrten Östrogenaromatisierung in den Adipozyten und somit dem erhöhten Östrogenspiegel in der Postmenopause zugesprochen. Eine Gewichtsabnahme scheint dieses erhöhte Risiko wieder zu eliminieren, sodass Adipositas zu den wenigen modifizierbaren Risikofaktoren neben Nikotinabusus gerechnet wird.

Prognosefaktoren

Adipöse Frauen mit Brustkrebs sind älter (respektive postmenopausal) als nicht adipöse Patientinnen, haben grössere Tumoren und weisen häufiger schlecht differenzierte duktales Karzinome und Lymphknotenmetastasen auf (9). Die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium ist also bei Adipositas erhöht. Adipositas scheint in verschiedenen Vergleichsstudien für die lokoregionäre Kontrolle keinen bedeutenden Risikofaktor darzustellen. Das systemische Risiko für Fernmetastasen ist jedoch nach 10 Jahren um das 1,5-Fache erhöht. Entsprechend ist die brustkrebsassoziierte wie die nicht brustkrebsassoziierte Langzeitmortalität bei adipösen Patientinnen gegenüber normalgewichtigen höher.

Auch der Nutzen der adjuvanten Systemtherapie, Chemotherapie und endokrinen Therapie scheint bei Frauen mit stark erhöhtem BMI eine begrenztere Wirkung zu zeigen (10). Bei der Chemotherapie spielt möglicherweise die relative Unterdosierung im Verhältnis zur Körperoberfläche eine Rolle (11). In der Praxis wird oft eine Körperoberfläche von 2,0 m² als Obergrenze zur Dosisfindung definiert, was jedoch eine deutlich geringere Wirksamkeit der adjuvanten Therapie bedeutet und sich besonders negativ bei den Karzinomen mit der grössten Chemosensitivität (d.h. hormonrezeptornegativ) auswirkt.

Bei der endokrinen Therapie gibt es Hinweise, dass der Aromatasehemmer Anastrozol im Vergleich zu

Tamoxifen bei adipösen Patientinnen – anders als bei den normalgewichtigen – kaum einen Benefit zeigt, dass also der BMI einen negativen prädiktiven Indikator darstellt (12). In der Letrozol-Vergleichsstudie zeigte sich allerdings der zusätzliche Benefit auch bei den adipösen Frauen gegenüber Tamoxifen (13). Vermutet wird, dass diese Unterschiede bei den beiden Aromatasehemmertherapien bezüglich der Wirkung bei adipösen Patientinnen mit der Dosierung oder der Stärke der Aromatase-Inhibierung zusammenhängen.

Ovarialkarzinom

Das seröse und endometrioides Ovarialkarzinom exprimiert im Gegensatz zu muzinösen und hellzelligem Histologien in den meisten Fällen Östrogenrezeptoren (14). So lässt sich mechanistisch gut erklären, weshalb Adipositas auch beim Ovarialkarzinom mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist. Ein BMI über 30 kg/m² zeigt vor allem bei prämenopausalen Patientinnen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko. Adipositas in der Postmenopause weist einen geringeren Einfluss auf die Karzinogenese auf (1,2-fach erhöhtes relatives Risiko). Interessanterweise sind vor allem seröse Borderlinetumore am stärksten mit erhöhtem BMI assoziiert, gefolgt von endometrioiden und muzinösen Karzinomen, aber nicht dem high-grade-serösen Karzinom (15). Eine Low-grade-Histologie zeigt eine stärkere Assoziation mit Adipositas als die High-grade-Karzinome. Die Karzinogenese der Low-grade-Tumore inklusive der Borderline-Tumore und des endometrioiden Karzinoms lässt sich am ehesten durch die Östrogenabhängigkeit erklären.

Das Phänomen des erhöhten Risikos nur bei prämenopausalen adipösen Frauen lässt sich noch nicht plausibel verstehen. Sicherlich spielen zusätzlich zur relativen Östrogenenerhöhung auch das Progesteron und die relative Insulinresistenz eine wichtige Rolle. Bei Patientinnen mit Diagnose eines Ovarialkarzinoms ist Adipositas nur ein geringer negativer Faktor für das Überleben, vorwiegend betreffend die perioperative Mortalität (16).

Zervixkarzinom

Adipositas ist stark mit dem Adenokarzinom der Zervix assoziiert (2- bis 3-fach erhöhtes relatives Risiko) (17). Bei der häufigeren plattenepithelialen Histologie scheint Adipositas keinen Risikofaktor darzustellen. Die Assoziation zwischen Adipositas und dem Adenokarzinom ist nicht bekannt. Der steigende Trend bei der Inzidenz des Adenokarzinoms der Zervix im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom, welches an Inzidenz abnimmt, wird unter anderem durch den Anstieg der Adipositas innerhalb der Bevölkerung erklärt (18). ■



Dr. med. Konstantin J. Dedes
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: konstantin.dedes@usz.ch

und

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

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

Quellen:

1. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ.: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348(17): 1625–38.
2. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al.: Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014; 384(9945): 755–65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892.
3. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE.: Obesity and cancer-mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(8): 455–65. doi: 10.1038/nrendo.2014.94.
4. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al.: Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2607–18. doi: 10.1200/JCO.2012.48.2596.
5. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, et al.: Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(2 Pt 1): 300–6. doi: 10.1097/AOG.0000000000000381.
6. Neff R, McCann GA, Carpenter KM, et al.: Is bariatric surgery an option for women with gynecologic cancer? Examining weight loss counseling practices and training among gynecologic oncology providers. *Gynecol Oncol.* 2014; 134(3): 540–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.006.
7. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL.: The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol.* 2014; 133(1): 23–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.041.
8. Anderson GL, Neuhauser ML.: Obesity and the risk for premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012; 5(4): 515–21. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0091.
9. Ewertz M, Gray KP, Regan MM, Ejlertsen B, Price KN, Thürlimann B, Bonnefoi H, Forbes JF, Paridaens RJ, Rabaglio M, et al.: Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1–98 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(32): 3967–75. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8666.
10. Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH.: Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2013 Oct; 24(10): 2506–14. doi: 10.1093/annonc/mdt224.
11. Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH.: Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136(2): 323–30. doi: 10.1007/s10549-012-2213-3.
12. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J.: Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(21): 3411–5. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2021.
13. Ewertz M, Gray KP, Regan MM, Ejlertsen B, Price KN, Thürlimann B, Bonnefoi H, Forbes JF, Paridaens RJ, Rabaglio M et al.: Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1–98 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(32): 3967–75. doi: 10.1200/JCO.2011.40.8666.
14. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, et al.: Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(9): 853–62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
15. Olsen CM, Nagle CM, et al.: Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20(2): 251–62. doi: 10.1530/ERC-12-0395.
16. Kumar A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, et al.: Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 135(1): 19–24. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.103.
17. Lacey JV, Swanson CA, Brinton LA, et al.: Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer.* 2003; 98: 814–21.
18. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al.: Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. *Cancer.* 2004; 100: 1035–44.