

Brustkrebs: Adipositas erhöht Rezidivrisiko - Zusammenhang mit Insulinresistenz vermutet

Bei sehr vielen Krebsarten zeigt sich ein Zusammenhang mit dem Übergewicht. So erkrankten beispielsweise übergewichtige Frauen nach den Wechseljahren häufiger an Brustkrebs als Normalgewichtige (1). Doch nicht nur das Risiko an Brustkrebs zu erkranken ist höher bei Übergewicht. Auch bei Frauen mit einer Brustkrebserkrankung steigt das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, zusammen mit dem wachsenden body mass index (BMI) (2). Vermutlich ist die schlechtere Prognose darauf zurückzuführen, dass häufig die Tumoren bei übergewichtigen Frauen erst im fortgeschrittenem Stadium entdeckt werden, eine Chemotherapie unterdosiert wird und dass durch die Fettzellen endogen erhöhtes Östrogen bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren zu einer zusätzlichen Stimulierung des Tumorwachstums führt - unabhängig von anderen Prognosefaktoren.

Dass erhöhte Insulinwerte auch eine Schlüsselrolle spielen, konnte bereits in der Women's Health Initiative (WHI)-Studie bei mehr als 1.600 Frauen gezeigt werden (3,4). Über den Beobachtungszeitraum von etwa acht Jahren hatten Frauen, deren Insulinwerte am höchsten waren, ein doppelt so hohes Risiko für Brustkrebs wie die Allgemeinbevölkerung. Die Erklärung liegt auf der Hand: Übergewicht führt langfristig zu einer Insulinresistenz und infolgedessen sind die Insulinspiegel im Blut erhöht. Brustkrebszellen wiederum überexprimieren Insulin-empfindliche Rezeptoren. Diese Rezeptoren werden durch zirkulierendes Insulin nicht downreguliert, so dass das Wachstum der Krebszellen durch zirkulierendes Insulin stimuliert wird, was die schlechte Prognose erklären würde (5). Somit könnten das Insulin bzw. die Insulinrezeptoren zu einem neuen Target in der Therapie des Mammakarzinoms werden. Diese Überlegungen bildeten die Rationale für eine multizentrische Phase-III-Studie, die den Effekt von Metformin, das gewöhnlich in der Behandlung des Typ-2-Diabetes eingesetzt wird, auf die Prognose von Patientinnen mit frühem Brustkrebs untersucht. In die Studie (NCIC MA.32), für die der Startschuss in 2010 fiel, sollen über 3.500 Patientinnen eingeschlossen werden. Für ein positives Ergebnis spricht eine Metaanalyse (6) von 11 Studien, die kürzlich veröffentlicht wurde und für Typ-2-Diabetiker, die mit Metformin behandelt wurden ein um 31% geringeres Krebsrisiko nachwies im Vergleich zu denjenigen, die andere Antidiabetika erhalten hatten.

Es gibt aber auch noch andere „Targeted Therapien“, die den Insulinspiegel ins Visier nehmen: Reduktion des Übergewichts und Sport. Positive Ergebnisse hierzu liegen aus mehreren Interventionsstudien vor (7,8,9).

Literatur:

(1) Bergström et al. *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer* 2001 Feb 1; 91(3): 421-30

(2) Ewertz M *JM-BGKCS. Effect of Obesity on Prognosis after Early Breast Cancer. Cancer Research* 69 [24, Supplement 3]. 2009

(3) Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smaller S, Rohan TE, Manson JE et al. *Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst* 2009; 101(1):48-60

(4) Kabat, G.C. et al.: *Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer.*

<http://www3.interscience.wiley.com/journal/122414334/abstract> *International Journal of Cancer, Onlinevorabveröffentlichung* am 2. Juni 2009, doi: 10.1002/ijc.24609 <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/djn388> *Journal of the National Cancer Institute* 2008, 100(23):1724-1733

(5) Goodwin P: *Obesity, Insulin Resistance and Insulin SABCs* 2009

(6) Decensi, A., Puntoni, M., Goodwin, P., Cazzaniga, M., Gennari, A., Bonanni, B., Gandini, S. *Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Cancer Prev Res (Phila).* 2010 Oct 12. [Epub ahead of print]

(7) Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293(20):2479-2486.

(8) Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(24):1767-1776.

(9) Hoy MK, Winters BL, Chlebowski RT, Papoutsakis C, Shapiro A, Lubin MP et al. Implementing a low-fat eating plan in the Women's Intervention Nutrition Study. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(4):688-696.