

Lebensstil und gynäkologische Krebserkrankungen

Schutz- und Risikofaktoren

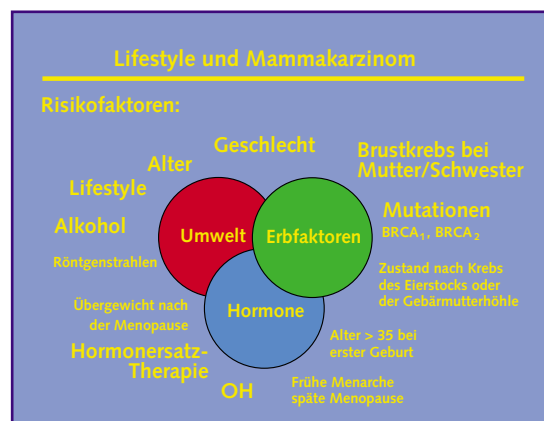
Die Lebensführung hat einen Einfluss auf das Risiko, gynäkologische Tumoren wie auch Brustkrebs zu entwickeln. Neben «starken» Risikofaktoren – fortgeschrittenes Alter, jahrzehntelange erhöhte endogene und exogene Östrogenexposition, Zustand nach Krebs wie auch Krebsfälle in engster Verwandtschaft – begünstigen bestimmte Lebensgewohnheiten – Ernährungsweise mit Adipositas, hoher Alkoholkonsum, Rauchen, kein Sport – über Jahre die Karzinogenese, wie eine Vielzahl von Studien aufzeigt. Im Folgenden wird, basierend auf den wichtigsten Literaturdaten, ein Überblick über Risiko- wie auch Protektionsfaktoren für vier gynäkologische Krebsarten gegeben.

BÄRBEL HIRRLE

Schon vor mehr als 20 Jahren wurde geschätzt, dass zirka 35 Prozent der krebisbedingten Todesursachen mit der Ernährungsweise des Patienten zusammenhängen (Doll et al., J. Natl. Cancer Inst. 1981). Insbesondere dem hohen Fett- und Alkoholkonsum und dem Mangel an ballaststoff- und vitaminreicher Kost über Jahrzehnte wird ein Einfluss auf das Krebsrisiko zugeschrieben. Starke Gefährdung geht zudem nachweislich von langjährigem Rauchen aus, und zwar nicht nur für Lungenkrebs, sondern auch für andere maligne Tumoren, vor allem des Larynx, des Pankreas, der Nieren, der Blase, der Zervix und wahrscheinlich der Eierstöcke. Nikotin wird gegenwärtig für ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern und für 4 Prozent der malignen Erkrankungen bei Frauen – bei diesen mit markantem Aufwärtstrend – verantwortlich gemacht (Angaben der WHO 2003).

Mammakarzinom

Die Risikofaktoren für Brustkrebs bei Frauen sind in der Grafik aufgeführt. Fortgeschrittenes Alter ist der wichtigste Faktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms: Die altersspezifische Inzidenz zwischen 50 und 70 Jahren liegt um den Faktor 5 höher als im Alter zwischen 35 und 45 Jahren (Kreienberg, R. et al.: Management des Mammakarzinoms, Heidelberg 2002). Ein weiterer starker Risikofaktor ist die familiäre Belastung: Brustkrebs bei Verwandten ersten Grades erhöht das persönliche Brustkrebsrisiko um den Faktor 3 bis 4. Bei einer Keimbahnmutation im BRCA-Gen ist das Risiko um das Sieben- bis Achtfache erhöht. Im Zustand nach Mamma- wie auch anderer



Grafik: Risikofaktoren für Mammakarzinom

gynäkologischer Karzinome ist die Gefährdung für ein (erneutes) Mammakarzinom um zirka das Fünffache erhöht.

Einflussgrösse Östrogen

Bezüglich der endogenen Östrogenexposition während des Lebens der Frau haben die neueren Studien Zahlen für das relative Risiko (RR) errechnet. Bedeutsam sind:

- eine frühe Menarche (14 vs. 11 Jahre = RR 1:1,3 [Kvale, 1990])
- eine späte Menopause (52 vs. 42 Jahre = RR 1:2,0 [Kvale, 1990])
- Nulliparität (keine vs. multiple Schwangerschaften = RR 1:1,3 [Ewertz, 1990])
- Spätes Alter bei der ersten Geburt (20 vs. 35 Jahre = RR 1 : 1,4 [Ewertz, 1990])

- Laktation (keine vs. 5 Jahre = RR 1:1,2 [Collaborative Group 2002])
- Adipositas (normal vs. adipös = RR 1:2,5).

Für das Geschlecht (Männer zu Frauen) ermittelte die Autorengruppe um Garland 1998 ein RR von 1:100. Praktisch relevant für das relative Brustkrebsrisiko bei Frauen durch die endogene Östrogenexposition sind folglich eine frühe Menopause (Risikominderung) und die Adipositas nach der Menopause (deutliche Risikoerhöhung).

Hinsichtlich der *exogenen Östrogenexposition* durch Anwendung oraler hormonaler Ovulationshemmer sind die Daten widersprüchlich. Die Collaborative Group ermittelte 1996 ein geringes reversibles Risiko für Anwenderinnen der Pille (nie vs. aktuelle Einnahme = RR 1:1,24), das sich in den Folgejahren nach Absetzen der Pille graduell ausglich (nie vs. Absetzen/Einnahme vor 10 Jahren = RR 1:1,01).

Für die postmenopausale HRT wurden in den grossen Studien seit 1996, unter verschiedenen Designs und Substanzen, insgesamt leicht erhöhte relative Risiken gefunden in Grössenordnungen wie in *Tabelle 1* aufgeführt.

Einflussgrösse

Ernährungsweise/sportliche Aktivität

Seit mehr zwei Jahrzehnten wird die Ernährungsweise als ein weiterer, wenn auch wesentlich schwächerer Einflussfaktor auf das Brustkrebsrisiko erkannt. Mitte der Siebzigerjahre wurde festgestellt, dass es bei Japanerinnen, die nach Kalifornien ausgewandert waren, Jahrzehnte später zu einer ebenso hohen Brustkrebsinzidenz kam wie bei der kaukasischen Wohnbevölkerung in dem US-Staat (Dunn, J. E.: Natl. Cancer Inst. Mongr. 1977; 47: 157). Die Tatsache, dass das Mammakarzinom in Japan und weiteren Ländern Asiens deutlich seltener als in den westlichen hoch entwickelten Ländern auftritt, wird der asiatischen Ernährungsweise zugeschrieben, die im Vergleich zur westlichen Diät weniger tierisches Fett enthält. Zum anderen scheint relevant, dass die asiatische Küche traditionellerweise Gemüse verwendet, die reich an natürlichen Antioxidanzien (Vitamine A, C und E) und an Phytoöstrogenen (v.a. Sojaprodukten) ist, welche an-

Tabelle 1: HRT und relatives Brustkrebsrisiko

Studiendesign und HRT	Relatives Risiko	Referenz
Nie vs. aktuelle Anwendung (CEE)	1:1,32	Colditz, 1995
Nie vs. aktuelle Anwendung (CEE + P)	1:1,41	Colditz, 1995
Nie vs. Anwendung > 5 Jahre (J)	1:1,35	Collaborative Group, 1997
Plazebo vs. Anwendung 4,1 J. (CEE + P)	1:1,30 (nichtsignifikant)	Hulley, 1998 (HERS)
Plazebo vs. Anwendung 5,2 J. (CEE + P)	1:1,26 (nichtsignifikant)	WHI 2002, 2004
Plazebo vs. Anwendung 6,8 J. (CEE)	1:0,77 (nichtsignifikant)	WHI 2002, 2004
Nie vs. aktuelle Anwendung (alle HRT)	1:1,66	MWS 2003
Nie vs. aktuelle Anwendung (CEE/E2+P)	1:2,0	MWS 2003
Nie vs. aktuelle Anwendung (CEE/E2)	1:1,30	MWS 2003
Nie vs. aktuelle Anwendung (Tibolon)	1:1,45	MWS 2003

CEE = Conjugated Equine Estrogens (konjugierte Östrogene)
 E2 = Estradiol (Östradiol)
 P = Progesteron (Gestagen)

scheinend protektiv wirken. Eine Studie hat die Korrelation zwischen erhöhter Brustkrebsmortalität und dem hohen Konsum tierischer Fette in Form von Fleisch, verbunden mit grosser Kalorienmenge, als ein Risikofaktor nachgewiesen (Gaskiss, A. et al.: Cancer Res. 1979; 39: 3628).

Mehrere Untersuchungen berichten, dass eine definierte Adipositas (Body-Mass-Index über 30) beim Kind (bzw. vor der Menarche) und bei der postmenopausalen Frau das Risiko für Brustkrebs deutlich erhöht (Willet, W.: Contemp. Nut. 1993; London, S.: JAMA 1989; Hurter, D.: Epidemiolo. Rev. 1993). Mit zunehmender Körpergrösse steigt die Gefährdung in der Postmenopause an (van den Brandt, P.A.: Am. J. Epidemiol. 2000). Regelmässige körperliche Aktivität vermindert das Risiko, wie kürzlich gezeigt wurde (Friedenreich, C.M.: Epidemiol. Biomarkers Control, 2001).

Insgesamt kontrovers wird der Nutzen der verschiedenen Vitamine auf das Brustkrebsrisiko diskutiert. Während für die adäquate Vitamin-A-Zufuhr ein pro-

tektiver Effekt nachgewiesen ist, ist dieser für Vitamin C nicht eindeutig und für Vitamin E recht fraglich (Howe, G. et al.: J. Natl. Cancer, 1990; Hurter, D.: Epidemiol. Rev. 1991; Willet, W.: Contemp. Nut. 1993; Simard, A.: Can. J. Public Health, 1991). Vitamin D scheint keine protektive Wirkung zu haben.

Auch die Wirkung des Fettkonsums als isolierter Faktor für das Brustkrebsrisiko ist noch nicht eindeutig geklärt. Dagegen ist der erhöhte Konsum ungesättigter Fettsäuren in der Postmenopause gemäss einiger Untersuchungen mit (mässig) erhöhtem Risiko assoziiert (Graham, S. et al.: A.J. Epidemiol. 1982; Willet, W.: JAMA 1992; Howe, G. et al.: J. Natl. Cancer, 1990; Kushi, L. et al.: J. Natl. Cancer Inst. 1992). Dem regelmässigen und ausreichenden Verzehr von Gemüse und Früchten wird eine protektive Wirkung zugeschrieben, insbesondere für Gemüse (RR: 0,75; Früchte: RR: 0,94) (Smith-Warner, S.A.: JAMA 2001; Gandini, S.: Eur. J. Cancer, 2000). Für organische Fasern in ausreichender Menge ermittelte eine Arbeit einen

Kasten 1: Empfehlungen zur Minderung des Brustkrebsrisikos (bezüglich Lifestyle)

- Reduktion der «natürlichen» Gewichtszunahme mit dem Älterwerden durch:
 - weniger Kalorien
 - genügend körperliche Aktivität
- Reduktion der Alkoholmengen (bzw. Abstinenz)
- Begleitend:
 - ausreichend Vitamin A und C
 - faserreiche Kost mit Gemüse und Früchten

Schutzeffekt (van't Veer, P. et al.: Int. J. Cancer 1990), ebenso für Fisch (Lund et al.: Cancer Causes Control, 1939). Die diskutierte protektive Wirkung der Phytoöstrogene bleibt wissenschaftlich noch unklar (Adlerkreuz, R. et al.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1992). Eine schädigende Wirkung ist eindeutig für Alkohol nachgewiesen, und zwar dosisabhängig: Schon zwei hochprozentige Drinks pro Tag über einige Jahre ergeben ein RR von 1,4 (30–60 g/Tag: RR: 1,41).

Endometriumkarzinom

Im Gegensatz zum Zervix- tritt das Endometriumkarzinom vorwiegend in den Industrienationen auf (RR: 3–18, je nach Studie), bei hohem Sozialstatus (RR: 1,5–2) und bei Kaukasiern, mit insgesamt steigender Inzidenz.

Das Endometrium lässt sich bezüglich seiner Risikofaktoren heute in zwei Typen unterscheiden, welche in der Tabelle 2 dargestellt sind. Beim Typ 2 handelt es sich um eine Krebserkrankung betagter Frauen. Dieser Typ ist nicht mit Hyperöstrogenisierung assoziiert, hat mit ihren Eigenschaften – häufig Zustand in höheren Tumorstadien, entdifferenziert, nicht endometrioid und nicht östrogenabhängig – eine insgesamt schlechte Prognose. Das Risiko für diesen Typ lässt sich nicht mit Änderungen von Lebensführungsfaktoren beeinflussen.

Einflussgrösse Östrogen

Der Typ 1 dagegen tritt bei jüngeren Frauen auf und ist deutlich mit endogener und exogener Östrogenüberstimulierung assoziiert; seine Prognose ist grundsätzlich gut. Er entwickelt sich aus einer adenomatösen Hyperplasie des Endometriums und ist durch eine endometrioiden Wachstumsform und positive Hormonrezeptoren charakterisiert. Eine erhöhte langzeitige endogene Östrogenexposition durch eine frühe Menarche in Kombination mit später Menopause steigert das relative Risiko (RR: 2–3; Goodman, M.T. et al.: Cancer Res. 1997). Adipositas ist ganz deutlich mit erhöhtem Risiko für Endometriumkarzinom assoziiert, bei mässiger Adipositas steigt das relative Risiko auf das Dreifache, bei ausgeprägter Adipositas

um das Zehnfache (Henderson, B. et al., Cancer 1086; Schapira, D., Prim. Care 1992). Grosswuchs, Diabetes mellitus, Hypertonie und Cholezystolithiasis erhöhen das Risiko weiter (RR: bis zu 3); ein polyzystisches Ovarsyndrom auf mehr als das Fünffache.

Ganz markant wird aber die Gefährdung für ein Endometriumkarzinom durch eine postmenopausale Östrogenmonosubstitution (ohne Gestagenkomponente wie bei intaktem Uterus empfohlen) gesteigert, und zwar um das Zehn- bis Zwanzigfache. Wurde das Endometrium durch eine lang andauernde abnorme Östrogenstimulation aufgebaut, ohne dass eine kompensierende Gestagenwirkung

von Früchten und Gemüsen (RR: 0,65): Für Beta-Karoten wurde ein RR von 0,5, für Vitamin C von 0,6, für Folsäure von 0,7 ermittelt. Regelmässige körperliche Aktivität «gewinnt» mit einem RR von 0,62. (Littmann, A.J. et al.: Cancer Causes Control 2001, ders.: Am J. Epidemiol. 2001; Negri, E. et al.: Cancer 1996).

Zervixkarzinom

Risikofaktoren für das Zervixkarzinom ergeben sich zum einen durch den Parameter Sexualität, zum anderen durch meist gegebene «Wirtsfaktoren» neben Lifestylefaktoren.

Die Aufnahme des Geschlechtsverkehrs vor dem 16. Lebensjahr, vor allem aber

Tabelle 2: Risikofaktoren für Endometriumkarzinom

	Typ 1	Typ 2
Hyperöstrogenisierung	Ja	Nein
Alter (gehäuftes Auftreten)	Frühe Menopause	
Klimakterium	Späte Menopause, Senium	
Histologie	Endometrioid	Serös-papillär, klarzellig, adenosquamös
Differenzierungsgrad	Hoch/mässig (G1/G2)	Gering (G3)
Assoziiert mit	Endometriumhyperplasie	Atrophem Endometrium
Invasionstiefe	Keine/geringe (Ia/Ib)	Tief (Ic)
Steroid-Rezeptoren	ER-positiv/PgR-positiv	ER- und PgR-negativ
Prognose	Gut	Schlecht

ER = Östrogenrezeptor
PgR = Progesteronrezeptor

eintrat, kann es in Kombination mit anderen Faktoren zu einer Proliferation kommen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit (RR: bis 29) maligne entarten kann. Eine Karzinomanamnese (Mamma-, Ovar-, Kolon-, Rektumkarzinom) wie auch die langjährige Tamoxifen-Gabe erhöhen das Risiko weiterhin (Miller A.B.: Cancer Res. 1978). Die Einnahme von Ovulationshemmern ist hingegen mit verringertem Endometriumkarzinomrisiko verbunden (RR: 0,3–0,5).

Einflussgrösse Ernährungsweise/sportliche Aktivität

Verschiedene Untersuchungen haben nachgewiesen, dass ein hoher Fett- und Proteinkonsum tierischen Ursprungs mit einem relativen Risiko von über 2 assoziiert ist (RR: 2,1; La Vecchia, C.: Eur. J. Cancer, Clin. Oncol. 1989; Shu, X.O. et al.: Am. J. Epidemiol. 1993). Protektiv wirkt der regelmässige Verzehr

die Einnahme von Ovulationshemmern über mehr als fünf (v.a. > 10) Jahre erhöhen das Risiko (RR: 2,8–4,0), ferner die Anzahl von Sexualpartnern (RR: 2–10). Weitere Faktoren sind vorausgegangene Geschlechtskrankheiten (RR: 2–10), insbesondere die HPV-Infektion (RR: 4–40), und in nicht geringem Mass auch Multiparität (RR: 2–4). (Moreno, V. et al.: Lancet 2002; Bosch, F.X. et al.: Int. J. Cancer 1992, Anttila, T. et al.: JAMA 2001). Erhöhtes Risiko durch «Wirtsfaktoren» entsteht aus der genetischen Disposition (bei bestehendem HLA-D), dem Wohnort in Lateinamerika, Asien oder Afrika (RR: 2,6) und dem Sozialstatus (Afro-amerikaner und Hispanics haben einen RR von 2). Eine HIV-Infektion erhöht das relative Risiko auf 2 (Xiao-Wie, S. et al.: N. Engl. J. Med. 1997; Hawes, S. E. et al.: JID 2003). Durch das regelmässige Screening ist die Inzidenz in den entwickelten Ländern deutlich gesunken, bei fehlenden Vor-

sorgeuntersuchungen erhöht sich das RR auf 2 bis 6. Raucherinnen sind deutlich mehr gefährdet (RR: 2–4) als Nichtraucherinnen, wie kürzlich nachgewiesen wurde (Nigelangel, C. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 1998), ebenfalls Frauen, die zu wenig Vitamin C und Caroten erhalten (RR: 2–3).

Vitamin C scheint bei Raucherinnen einen protektiven Effekt zu haben, für Kontrollgruppen wurde dieser nicht nachgewiesen. Folsäure wirkt hingegen schützend (McPherson, A. et al.: Am. J. Epidemiol. 1989).

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom tritt gehäuft im hohen Lebensalter auf (RR: 3). Auffällig ist das verbreitetere Vorkommen in den USA und Nordeuropa (RR: 2–5) und der hohe Sozialstatus der erkrankten Frauen (RR: 1,5–2) gegenüber Kontrollgruppen.

Als Risikoparameter gelten vor allem *Reproduktions- und genetische Faktoren sowie Rauchen*.

Scheinbar hat die Unterdrückung der Ovulation durch Schwangerschaften, Stillen und orale Kontrazeptiva einen

Kasten 2:

Empfehlungen zur Minderung des Risikos für gynäkologische Tumoren (bezüglich Lifestyle):

Zervixkarzinom:

- Folsäure
- Vitamin C (bei Raucherinnen)

Endometriumkarzinom:

- Faktoren, die dem Hyperöstrogenismus entgegenwirken (Gewichtsreduktion)

Ovarialkarzinom:

- Ernährung: unsichere Daten
- Ovulationshemmer: protektiv
- (evtl. auch Hysterektomie und Tubensterilisation)

protektiven Effekt. Ein reduziertes relatives Risiko (RR: 0,6–0,8) gilt für Frauen mit einer beziehungsweise mehreren Schwangerschaften, auch für solche nach erfolgter Hysterektomie und Tubenligatur (RR: 0,6–0,7).

Noch ausgeprägter ist der Effekt bei Frauen, die mehr als zehn Jahre Kontrazeptiva nahmen (RR: 0,3–0,5; CDC: N. Engl. J. Med. 1987; Hanninson, S.E. et al.: JAMA 1993). Dagegen haben Frauen, die

eine Schwangerschaft anstrebten (mit Sterilitätsanamnese), ein zwei- bis fünf-fach erhöhtes Risiko (Rossing, M.A. et al.: N. Engl. J. Med. 1994), Frauen mit früher Menarche und später Menopause sind ebenfalls eher gefährdet (RR: 1,5–2).

Eine positive Familienanamnese für Ovarial- oder auch Mammakarzinom (auch für Kolon, Magen, Schilddrüse oder Sarkom), insbesondere aber die nachgewiesene BRCA1/BRCA2-Genmutation erhöhen das relative Risiko auf 3 bis 4.

Raucherinnen sind deutlich gefährdet (RR: 2–2,5; Terry et al.: Eur. J. Cancer 2003). Bezüglich der Ernährungsweise sind die Studiendaten insgesamt widersprüchlich, wie Pence kürzlich aufzeigte (Pence, B.: Nutr. Factors in Womens Cancers, 2003). Erkrankungen treten ebenfalls gehäuft bei adipösen Frauen auf. ■

Der Bericht basiert auf einem Vortrag von PD Dr. Edward Wight, Leitender Arzt Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitäts-Frauenklinik Basel, anlässlich der Fortbildung «Lifestyle-Beratung durch den Gynäkologen: Luxus oder Notwendigkeit?», Basel, 21. Oktober 2004.

Brustkrebs-Screening Nachholbedarf in der Schweiz

Jahr für Jahr sterben in der Schweiz etwa 1500 Frauen an Brustkrebs, der häufigsten krebsbedingten Todesursache bei Frauen. Seit Jahren wird über die Einführung eines landesweiten Vorsorgeprogramms diskutiert, doch sind wir davon noch weit entfernt.

«Jede Frau ab 50 Jahren sollte alle zwei Jahre eine Mammografie zur Abklärung machen lassen», sagt Monica Castiglione vom Schweizerischen Institut für angewandte Krebsforschung SK in Bern. Dank der Früherkennung können die physischen und psychischen Belastungen, un-

abhängig vom Stadium der Erkrankung, reduziert werden. Die Schweizerische Gesundheitsbefragung 2002 hat bezüglich Mammografie ergeben, dass 28,7 Prozent der 55- bis 64-jährigen Frauen vor zwölf Monaten oder weniger eine Mammografie haben machen lassen, 50 Prozent vor mehr als zwölf Monaten und 21,4 Prozent noch nie. Die Aufteilung der Resultate nach Sprachregionen bringt frappante Unterschiede zum Vorschein: In der Westschweiz haben im Vergleich zur Deutschschweiz doppelt so viele Frauen im vorigen Jahr diese Untersuchung machen lassen, nämlich 21,9

im Vergleich zu 10,6 Prozent. Diese Unterschiede stehen auch in Zusammenhang mit bereits vorhandenen Screeningprogrammen in den Kantonen Genf, Waadt und Wallis. Einführung und Umsetzung eines nationalen Mammografie-Screening-Programms in der Schweiz stossen noch immer auf grosse Widerstände, in erster Linie aufgrund von Fragen der Finanzierung und der Aufgabenteilung von Bund und Kantonen. ■

Quelle: Dossier Gesundheit, Dezember 2004. Interpharma Kommunikation, 4003 Basel