

Supplement: Perspektiven der Onkologie

Onkogene Risikofaktoren: Warum Übergewicht das Tumorwachstum fördert

Dtsch Arztebl 2019; 116(46): [10]; DOI: 10.3238/PersOnko.2019.11.15.02

Bertz, Hartmut

Artikel

Literatur

Briefe & Kommentare

Statistik

Die Suche nach Faktoren, die die Tumorentwicklung beeinflussen können, konzentriert sich auch auf die Ernährung. Studien weisen auf eine Verbindung zwischen Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht und dem Wachstum bestimmter Tumorarten hin.



Foto: olm26250/iStock

Lebensstilfaktoren sind an der Genese von zahlreichen Tumoren beteiligt und zum Teil hauptsächliche Ursache. Dazu gehören speziell der Nikotin- und Alkoholabusus (1, 2), aber auch das Übergewicht, die Adipositas und die fehlende Bewegung.

Dies zeigt sich entsprechend bei den Tumoren hinsichtlich der Morbidität und Mortalität in Deutschland, bei denen das Lungenkarzinom bei Männern an erster und bei Frauen an zweiter Stelle bezüglich Mortalität steht (www.rki.de).

In den letzten Jahrzehnten ist das Übergewicht (Body-Mass-Index/BMI ≥ 25 kg/m² und speziell die Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) zunehmend als Risikofaktor für zahlreiche Tumoren identifiziert worden (3). Die Inzidenz steigt mit zunehmenden BMI deutlich, zum Beispiel verdoppelt sich fast die Sterblichkeit bei Frauen über alle Tumoren hinweg bei einem BMI ≥ 40 kg/m² (3).

Ursachen und Mechanismen

Was sind die Ursachen/Mechanismen dafür, dass erhöhtes Körpergewicht die Inzidenz mancher Tumoren deutlich erhöht und auch deren Mortalität? Übergewicht respektive ein erhöhter BMI wird hauptsächlich durch vermehrte Fetteinlagerungen und -ablagerungen im Gewebe (speziell im Abdomen) verursacht. Dieses abdominelle Fett wird auch als metabolischer Fetttyp bezeichnet (4).

Sowohl zellspezifische Wachstumsmechanismen als auch inflammatorische Pathways werden involviert (5) mit einer Reihe von Faktoren. Leptin, ein Proteohormon, wird von den Adipozyten exprimiert und führt zu einem Anstieg des „endothel growth factor receptor“ (EGFR), und des Weiteren wird die Apoptose inhibiert (1). Adiponectin, ein Peptidhormon, das ebenfalls in den Fettzellen gebildet wird, führt zu einer vermehrten Insulinresistenz sowie zu einer Erhöhung des „insulin like growth factor-1“ (IGF-1), einem bekannten Tumorzellpromotor.

Ferner führt viel Fettgewebe zu einer chronischen systemischen, eher niedrigschwelligen Inflammation. Diese Inflammation ist mitverantwortlich für die Krebsinitiation und -progression (6, 7). Bei Adenoösophaguskarzinomen ist zum Beispiel der lösliche Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor (sTNF α R) dabei involviert (2). In einem Review wurden die Mechanismen der fettgewebsassoziierten Inflammation im Zusammenhang mit der Tumorgenese ausführlich diskutiert (8).

Diese chronische Inflammation wird durch Zytokine des Fettgewebes unterhalten (TGF- β , PDGF, TNF- β MCP-1, IL-1- β) sowie durch eine reaktive Makrophagenaktivierung. In dem „entzündeten“ Fettgewebe werden Zytokine stimuliert (z. B. IL-6), die zum Beispiel den Androgenrezeptor aktivieren und dazu führen, dass zum Beispiel Prostatakarzinomzellen überleben und mehr proliferieren. Auch über diese inflammatorischen Zytokine kommt es zu einer verstärkten Produktion der Aromatase, die als das Enzym der Östrogenbiosynthese gilt.

Auch Leptin fördert die Aromatasebildung. Das heißt, die Inflammation hat erstens eine direkte lokale Auswirkungen auf das Gewebe und wirkt wie eine chronische Verletzung, und zweitens werden Hormonkaskaden aktiviert, die zur Promotion von hormonabhängigen Tumoren führt (8).

Aber nicht bei allen übergewichtigen Menschen (definiert als hoher BMI) liegt diese Inflammation vor, und diese Menschen haben dadurch kein erhöhtes Tumorrisiko. Die derzeitigen Untersuchungsmethoden, Laborwerte oder Biomarker geben uns keine Auskunft, wer nicht gefährdet ist. Weitere Forschung ist dringend erforderlich.

Der Body-Mass-Index

Der aus Größe und Gewicht bestimmte BMI ist von verschiedenen Dingen abhängig; Kraftsportler oder Boxer haben einen hohen, muskelbedingten BMI. Auch steigt der BMI im Alter an, wenn der Mensch kleiner wird (z. B. durch Knochen- oder Bandscheibensinterung). In welchem Lebensalter führt ein erhöhter BMI eigentlich zu einer Krebserkrankung? Im Alter > 70 Jahre wird ein eher erhöhter BMI propagiert (26–29 kg/m²), da Untersuchungen belegten, dass Patienten mit schweren Erkrankungen (Pneumonie, Myokardinfarkt) in dieser Altersgruppe mit höherem BMI eher überlebten (9). Neuere Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen (10).

Dagegen zeigen Studien, dass Menschen im Alter von 25 Jahren mit einem sehr hohen BMI ein hohes Risiko haben, an einem Tumor zu erkranken. Dies gilt speziell für Endometriumkarzinome (11). Bei normalem Gewicht mit 25 Jahren und dann stetiger Gewichtszunahme sind alle der 5 adipositasassoziierten Tumoren (kolorektales Karzinom, Gallenblase, Leber, Nieren, Ovarial) vermehrt sowie das Endometriumkarzinom, der postmenopausale Brustkrebs und speziell das Kolorektalkarzinom beim Mann (11).

Auch die Dauer des bestehenden Übergewichts ist entscheidend für die Entstehung von Tumoren. Hat ein Mensch über 10 Jahre einen BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$, besteht eine Hazard Ratio (HR) von 1,36, an einem übergewichtassoziierten Krebs, einem postmenopausalem Brustkrebs oder einem kolorektalem Karzinom zu erkranken (12). Gründe sind die Länge der Insulinresistenz, die chronische Inflammation, der oxidative Stress mit DNA-Schädigung und Änderungen im endogenen Hormonlevel (12).

Der BMI ist aber nicht immer das beste Maß zur Beurteilung des Übergewichts; wie oben ausgeführt gibt es Menschen mit einem hohen BMI, der sich aber aus Muskeln zusammensetzt. Das sind die wenigsten Menschen, aber auch die Fettverteilung scheint eine große Rolle zu spielen. Wie bei den Herz-Kreislauf- und Gefäßkrankungen spielt das abdominelle Fett die größte Rolle. Deshalb empfehlen einige Studien, nicht den BMI als Risikofaktor zu definieren, sondern den Taillenumfang oder den Hüftumfang.

Mit einem Taillenumfang in der obersten Perzentile hatten die Patienten ein 30 % höheres Risiko, an einem CUP (Karzinom mit unbekanntem Primärtumor) zu erkranken, und das mit einer schlechteren Prognose (Gesamtüberleben < 12 Monate) (13). Für das prognostizierte Überleben bei Diagnose eines Kolorektalkarzinoms war auch der Taillenumfang wichtig (14). Gleiches gilt für Kopf-Hals-Karzinome, wobei bei diesen Tumoren auch eine hohe Taillen-Hüft-Ratio („waist-hip-ratio“) mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (5).

Das Übergewicht hat in Deutschland – wie in der gesamten westlichen Welt – in den vergangenen Jahren zugenommen (15). Diese Untersuchung zeigt eine deutliche Zunahme in den jüngeren Altersgruppen, und die Prävalenz für Übergewicht und Adipositas steigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit zunehmendem Alter an (15).

- Männer: 43,3 % Übergewicht; Adipositasprävalenz 18,3% = **61,6 % mit BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$**
- Frauen: 28,8 % Übergewicht; Adipositasprävalenz 18,0 % = 46,7 % mit BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

In einer großen epidemiologischen Untersuchung in Großbritannien haben die Kollegen prospektiv berechnet, wie die Inzidenz der übergewichtassoziierten Tumoren mit jeder Zunahme des BMI um 5 kg/m^2 ebenfalls zunimmt (16). Zum Beispiel (14):

- Zervixkarzinom: +10 % je 5 kg/m^2 ,
- Nierenzellkarzinom: +25 %,
- Zervixkarzinom: +10 %,
- Kolonkarzinom: +10 %,
- hepatozelluläres Karzinom: +19 %.

Wird das Übergewicht/die Adipositas als Risikofaktor das Rauchen an der Spitze ablösen? Dies wurde schon auf verschiedenen Kongressen seit einigen Jahren diskutiert und für die Primär-, Sekundär- und speziell auch Tertiärprävention in den Guidelines der großen Tumororganisationen aus Europa (ESMO) und USA (ASCO) mit aufgenommen (17, 18).

Da der Trend zu weiterer Gewichtszunahme in allen Ländern unaufhörlich anhält, werden wir den 1. Platz für das Übergewicht vielleicht schon Mitte des Jahrhunderts erreichen. Da bereits bei einem Übergewicht im 25. Lebensjahr die Inzidenz steigt (9): Wie wird die Krebsentwicklung bei den jetzt schon übergewichtigen Kindern und Ju-

gendlichen sein? Da die Inflammation bei ihnen bereits in der Wachstumsphase besteht (12), ist von einer frühzeitigen und mengenmäßigen Zunahme auszugehen.

Parallel zur Gewichtszunahme der Bevölkerung nimmt der Nikotinkonsum eher ab; dies gilt für Männer wie für Frauen (19).

Was können Ärzte raten?

Seit vielen Jahren empfehlen die Weltgesundheitsgesellschaft (WHO) und der World Cancer Research Fund (WCRF) eine Reihe von Regeln für eine gesunde Ernährung, um Tumor- und kardiovaskuläre Erkrankungen zu vermeiden (siehe *Empfehlungen*).

Diese Empfehlungen existieren schon seit vielen Jahren/Jahrzehnten und werden durch eine intensive Forschung zur Genese und Epidemiologie von Krebserkrankungen durch den WCRF immer wieder überarbeitet beziehungsweise begründet. Sie empfehlen genau die Maßnahmen, die nötig sind, um die oben beschriebenen Lebensstilfaktoren, die durch erhöhte Energieaufnahme und geringen Energieverbrauch die Tumorgenese antreiben, positiv zu beeinflussen.

Aber in einer Wohlstandsgesellschaft mit zu hoher Energiezufuhr und zu geringem Verbrauch werden wir uns mit den Folgen auch sozioökonomisch in den kommenden Jahrzehnten intensiv auseinandersetzen müssen. Die Politik in Deutschland hat es nicht geschafft, die deletäre Zigarettenwerbung abzuschaffen. Auch die Kennzeichnung der energiedichten und fettreichen Lebensmittel (Punkt 3 der WHO/WCRF-Empfehlungen) ist nicht ausreichend. Ärztliche Aufgabe ist es, die „noch gesunden Menschen“ und unsere Patienten intensiv zu informieren und zu schulen.

Medikamentöse Prophylaxe

In mehreren Untersuchungen wurde in den vergangenen Jahren versucht, die Inflammation und Hyperinsulinämie zu reduzieren. Therapien mit Metformin, ASS oder nichtsteroidalen Antirheumatika haben nicht zu klaren Empfehlungen geführt. Bei Kolonadenomen konnte gezeigt werden, dass durch ASS die Progression gehemmt wird; bei malignen Erkrankungen liegen nicht so klare Ergebnisse vor (20).

Fazit

- Übergewicht/Adipositas sowie mangelnde körperliche Aktivität sind über zahlreiche Mechanismen (Pathways) für die Entstehung und Progression von Tumorerkrankungen verantwortlich.
- Im Vordergrund stehen die Hyperinsulinämie, durch das viszerale, weiße Fett eine chronische, systemische und lokale (z. B. Brust, Darm) Inflammation und durch die Adipozyten vermittelte hormonelle Aktivierung.
- Übergewichtige haben eher Tumorerkrankungen.
- Übergewichtige haben unter der Tumorthherapie mehr Komplikationen.
- Übergewichtige haben eher Rezidive ihrer Erkrankung.

Was wir Ärzte tun können:

- Empfehlungen zur Gewichtsreduktion, bis hin zur metabolischen Chirurgie.
- Empfehlungen zur Intensivierung der körperlichen Aktivität zur Erhöhung des Energieverbrauchs und als

Antiinflammation.

- Empfehlungen zur Gewichtsreduktion und körperlichen Aktivität nach der Tumorerkrankung („cancer survivorship“).
- Betreuung des metabolischen Syndroms nach Abschluss der Tumorthherapie als Tertiärprophylaxe. ■

DOI:10.3238/PersOnko.2019.11.15.02

Prof. Dr. med. Hartmut Bertz

Hämatologie/Onkologie/Stammzelltransplantation;

Ärztliche Leitung Standort Klinik für Tumorbiologie;

Leiter der Sektion Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Interessenkonflikte: Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur im Internet:

www.aerzteblatt.de/lit4619

ÜBERGEWICHTS-/ADIPOSITASASSOZIIERTE KREBSERKRANKUNGEN

Übergewicht/Adipositas erhöht das Risiko, an Krebs zu erkranken. Dies gilt aber nicht gleichermaßen für alle Krebserkrankungen. Eine eindeutige Risikoerhöhung besteht für Krebserkrankungen von:

- Dickdarm und Enddarm,
- Bauchspeicheldrüse,
- Speiseröhre (bestimmte Formen),
- Leber,
- Gallenblase,
- Eierstöcken,
- Gebärmutter Schleimhaut,
- Niere,
- Prostata (fortgeschrittenen Krankheitsstadien),
- Brust (nach der Menopause).

EMPFEHLUNGEN

FETT:

Bleiben Sie so schlank wie möglich, und zwar innerhalb des normalen Körpergewichtsbereichs!

- Der BMI soll im Wachstumsalter den Referenztabellen der International Obesity Task Force entsprechen und

im Alter von 21 Jahren im unteren Bereich des normalen BMI liegen.

- Das Körpergewicht soll ab dem 21. Lebensjahr innerhalb des Normalbereichs liegen.
- Eine Zunahme des Körpergewichts und des Bauchumfangs im Erwachsenenalter ist zu vermeiden.

KÖRPERLICHE AKTIVITÄT:

Beziehen Sie körperliche Aktivität in Ihren Alltag ein!

- Mindestens 30 min/Tag moderate körperliche Aktivität (z. B. schnelles Gehen)
- Ziel bei verbesserter Leistungsfähigkeit:
 - mindestens 60 min/Tag moderate oder
 - mindestens 30 min/Tag intensive körperliche Aktivität
- Einschränken sitzender Aktivitäten wie Fernsehen/PC

Begründung: Bewegungstherapie intensiviert nicht nur den Energieverbrauch, sondern hat auch eine antiinflammatorische Komponente.

LEBENSMITTEL UND GETRÄNKE:

Begrenzen Sie den Verzehr energiedichter Lebensmittel (> 225 kcal/100 g)! Meiden Sie zuckerhaltige Getränke!

- Seltener Verzehr energiedichter Lebensmittel
- Meiden zuckerhaltiger Getränke
- Seltener Verzehr von Fast Food, wenn überhaupt

LEBENSMITTEL TIERISCHER HERKUNFT:

Schränken Sie den Verzehr von rotem Fleisch ein und meiden Sie verarbeitetes Fleisch!

- Nicht mehr als 500 g pro Woche essen
- Davon sollte wenig, wenn überhaupt, verarbeitet sein

Begründung: Viele tierische Lebensmittel leisten einen wichtigen Beitrag zur Nährstoffversorgung, in Maßen verzehrt sind sie gesundheitsfördernd.