

Sandra Storz  
Dr. med.

## **Die Beziehung zwischen dem Mammakarzinomrisiko und der Zufuhr ausgewählter Lebensmittel und Nährstoffe in der "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC)-Heidelberg-Kohorte**

Über die Problematik, eine Dissertation abzufassen, ohne formale Fehler zu begehen.

Geboren am 28.12.1979 in Grünstadt  
(Staats-)Examen am 07.11.2008 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)  
Doktorvater: Frau Prof. Dr. sc. hum. J. Chang-Claude

In der weiblichen Bevölkerung stellt das Mammakarzinom die häufigste Krebsentität dar und ist dementsprechend intensiv untersucht worden. In der bisher publizierten Literatur finden sich bereits einige Hinweise auf eine Beeinflussung des Erkrankungsrisikos durch verschiedene Ernährungsfaktoren.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie EPIC-Heidelberg durchgeführt, die mit zu der internationalen Studie *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* beiträgt. Sie ist somit Teil einer der größten prospektiven Studien, die den Zusammenhang zwischen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten und der Entwicklung chronischer Erkrankungen untersucht. Zu den Vorteilen dieser Studie zählt u.a. das prospektive Studiendesign, aufgrund dessen die Untersuchung besonders gute Möglichkeiten zur Erfassung von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, sowie deren Veränderungen im Laufe der Zeit, liefert. Diese Teilstudie der EPIC-Studie sollte eine erste Analyse der erhobenen Daten sein. Ein Nachteil zeigt sich hier in der relativ geringen Fallzahl (insgesamt 253 Mammakarzinome). Somit wird deutlich, dass es weitere Auswertungen zu einem späteren Zeitpunkt der Studie bedarf, bei denen dann mit einer erhöhten Anzahl an Erkrankungsfällen mit Mammakarzinom zu rechnen ist.

Die Daten hinsichtlich der Verzehrsmengen bestimmter Lebensmittel und Nährstoffe, sowie bezüglich anderer Lebensstilfaktoren (reproduktive Anamnese, Einnahme exogener Hormone, BMI, Rauch- und Alkoholanamnese) wurden bei Rekrutierung der Teilnehmer zwischen 1994 und 1998 erhoben. Bis zum Mai 2005 waren 233 inzidente Fälle von invasivem und 20 Fälle von in-situ Karzinomen der Brust aufgetreten. Weitere tumorspezifische Informationen über Differenzierungsgrad, TNM-Status, Hormonrezeptor- und Her-2/neu-Status konnten anhand von histopathologischen Befunden und Arztbriefen ermittelt werden.

Die Frauen mit invasivem Mammakarzinom waren mit einem Median von 54 Jahren deutlich älter als die Kohorte mit einem Median von 48 Jahren ( $p < 0,001$ ). Ebenso unterschieden sich Kohorte und Fälle mit invasivem Brustkrebs signifikant hinsichtlich des Rauchverhaltens. So war der Anteil an Nichtraucherinnen in der Kohorte höher als in der Fallgruppe (47,9% versus 60,5%,  $p < 0,001$ ). Wie zu erwarten fanden sich in der Kohorte signifikant mehr prämenopausale Frauen als in der Gruppe der Frauen mit invasivem Mammakarzinom (45,5% versus 25,3%,  $p < 0,001$ ). Interessant war weiterhin der ähnlich

signifikante Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der Einnahme von HRT (48,8% in der Kohorte versus 68,6% der Frauen mit invasivem Brustkrebs,  $p < 0,001$ ). Bezüglich reproduktiver Faktoren, wie Parität oder Anzahl ausgetragener Schwangerschaften, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Mammakarzinomfällen und der Kohorte. Die histopathologische Charakterisierung der invasiven Tumore ergab, dass sich 57,7% bei Diagnosestellung im Stadium T1 befanden. Bei weiteren 30% der Karzinome wurde ein T2-Stadium festgestellt. 74,7% der invasiven Tumore waren ER positiv und 15% ER negativ. Als PR positiv stellten sich 67% der invasiven Karzinome dar, während 22,3% keine Expression des PR zeigten. Bei den übrigen 10% der Mammakarzinome war der Hormonrezeptorstatus unbekannt.

Der Verzehr von Getreide und Getreideprodukten insgesamt hatte einen protektiven Effekt auf das Brustkrebsrisiko bei prä- und perimenopausalen Teilnehmerinnen (OR für das höchste Tertil 0,52; 95% KI 0,29-0,93;  $p_{\text{trend}} 0,04$ ), sowie bei postmenopausale Frauen, die keine HRT einnahmen (OR 0,42; 95% KI 0,18-0,99;  $p_{\text{trend}} 0,02$ ). Auch die Ballaststoffzufuhr war bei den Frauen, die keine HRT einnahmen mit einer Risikoreduktion verbunden. Eine ebenfalls inverse Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko der Gesamtkohorte zeigte sich für die Zufuhr von Pasta und Reis (OR 0,68; 95% KI 0,48-0,98;  $p_{\text{trend}} 0,03$ ), verglich man die höchste mit der niedrigsten Zufuhrkategorie. Ähnliches ließ sich auch bei Frauen, die keine postmenopausale HRT einnahmen, erkennen. Diese Resultate decken sich gut mit denen anderer Studien.

Der Konsum von Fett (in Prozent der Gesamtenergie) ließ in der vorliegenden Arbeit einen signifikant risikoerhöhenden Effekt erkennen (OR 1,44; 95% KI 1,03-2,02;  $p_{\text{trend}} 0,15$ ). Bei der separaten Analyse der einzelnen Fettsäuren zeigten sich ähnlich positive Assoziationen vor allem hinsichtlich der Aufnahme der Summe gesättigter Fettsäuren, der Palmitinsäure, sowie der Stearinsäure. Ähnliches wurde auch in den Subgruppen nach Stratifizierung beobachtet. Die genannten Ergebnisse finden vor allem in tierexperimentellen Arbeiten, aber auch in einigen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien Bestätigung.

Für den Verzehr von rotem Fleisch war kein Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko erkennbar, während der Genuss von weißem Fleisch sowohl in der Gesamtkohorte (OR 0,71; 95% KI 0,51-0,98;  $p_{\text{trend}} 0,82$ ) als auch bei postmenopausalen Frauen signifikant mit einer Reduktion des Erkrankungsrisikos verbunden war. Diese Ergebnisse zu weißem Fleisch lassen sich kaum mit denen anderer Untersuchungen in Einklang bringen, in denen meist kein Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko oder sogar eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos gesehen wurde.

Bei Betrachtung der Alkoholzufuhr in mg/d ließ sich ein risikoerhöhender Effekt für ER negative (OR 2,24; 95% KI 0,66-7,58;  $p_{\text{trend}} 0,03$ ), sowie eine Tendenz in Richtung Risikoerhöhung für PR negative (OR 1,48; 95% KI 0,54-4,03;  $p_{\text{trend}} 0,24$ ) Karzinome feststellen. Zwar wird dem Alkoholenuss in der bisher veröffentlichten Literatur häufig eine Erhöhung des Krankheitsrisikos zugeschrieben, jedoch zeigte sich bei Stratifizierung nach dem Hormonrezeptorstatus eine Risikoerhöhung vor allem für ER, bzw. PR positive Tumore.

Hinsichtlich der Phytoöstrogenzufuhr ließ sich eine signifikant inverse Assoziation der geschätzten Enterodiolproduktion im Darm mit dem Brustkrebsrisiko lediglich bei Frauen, die eine oder mehrer ausgetragene Schwangerschaften angaben und die keine postmenopausale HRT einnahmen (OR 0,46; 95% KI 0,17-1,24;  $p_{\text{trend}} 0,048$ ), beobachten. Die übrigen untersuchten pflanzlichen Lignane (Secoisolariciresinol und Matairesinol), sowie die Enterolignane (Enterolacton und Enterodiol) zeigten allenfalls leicht inverse Tendenzen, jedoch keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Brustkrebsrisiko. Die Summe der Verzehrsmengen der Isoflavonoide Daidzein und Genistein zeigte einen Risiko reduzierenden Effekt bei Frauen, die postmenopausale HRT einnahmen (OR 0,46; 95% KI 0,25-0,85;  $p_{\text{trend}} 0,01$ ). Die Daidzeinzufuhr zeigte einen ebenfalls inversen Zusammenhang bei postmenopausalen Frauen insgesamt (OR 0,73; 95% KI 0,46-1,14;  $p_{\text{trend}} 0,03$ ), sowie bei

postmenopausalen HRT-Anwenderinnen (OR 0,46; 95% KI 0,25-0,84;  $p_{\text{trend}}$  0,003). Die hier beobachteten risikoreduzierenden Tendenzen decken sich gut mit den Resultaten anderer Studien.

Für den Obstkonsum zeigte sich insgesamt keine Assoziation mit dem Mammkarzinomrisiko. Ähnliches gilt auch hinsichtlich der Zwiebel- und Knoblauchzufuhr, wengleich sich bei Teilnehmerinnen mit höherem BMI eine positiver Zusammenhang andeutete (OR 1,86; 95% KI 1,09-3,17;  $p_{\text{trend}}$  0,10), der sich kaum erklären lässt. Die Aufnahme von Vitaminen war ebenfalls nicht mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen also die Rolle von Ernährungsfaktoren bei der Entstehung von Brustkrebs in der EPIC-Heidelberg Kohorte.

Es bedarf weiterer Studien, insbesondere Biomarkermessungen, die den Einfluss der Ernährung auf Entstehung und Entwicklung von Krebserkrankungen untersuchen. Eine spezielle Berücksichtigung von Tumorcharakteristika wie den hier betrachteten prognostischen Faktoren wäre in zukünftigen Arbeiten wünschenswert.