

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

**DER EINFLUSS VON LIFESTYLEFAKTOREN AUF DIE
PROGNOSE DES MAMMAKARZINOMS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
ANNA CHRISTINA FRACKENPOHL
aus Lüdinghausen

2018

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. B. Aktas
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. S. Kasper

Tag der mündlichen Prüfung: 27. September 2018

Für Gerrit, Lina und Jonas

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Das Mammakarzinom	7
1.1.1	Epidemiologie	7
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.1.3	Pathogenese	9
1.1.4	Diagnostik	9
1.1.5	Stadieneinteilung	10
1.1.6	Therapie	11
1.1.6.1	Operative Therapie	11
1.1.6.2	Chemotherapie	14
1.1.6.3	Antihormonelle Therapie	14
1.1.6.4	Antikörpertherapie	15
1.1.6.5	Strahlentherapie	15
1.2	Lifestylefaktoren	16
1.2.1	Body-Mass-Index	17
1.2.2	Rauchen	17
1.2.3	Alkoholkonsum	18
1.2.4	Allergien	19
1.2.5	Einnahme von Betablockern	20
1.2.6	Einnahme von Metformin	20
1.2.7	Hormonersatztherapie	20
1.3	Stand der Forschung	21
1.3.1	Body-Mass-Index	21
1.3.2	Rauchen	22
1.3.3	Alkoholkonsum	23
1.3.4	Allergien	23
1.3.5	Einnahme von Betablockern	23
1.3.6	Einnahme von Metformin	24
1.3.7	Hormonersatztherapie	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Datenerhebung	26
2.2	Statistische Datenauswertung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Klinische Patientendaten	27
3.2	Body-Mass-Index	33
3.3	Rauchen	34
3.4	Alkoholkonsum	35
3.5	Allergien	35
3.6	Einnahme von Betablockern	37
3.7	Einnahme von Metformin	44
3.8	Hormonersatztherapie	45
4	Diskussion	47
5	Zusammenfassung	52
	Literaturverzeichnis	53

Abbildungsverzeichnis	62
Tabellenverzeichnis	63
Abkürzungsverzeichnis	64
Danksagung	65
Lebenslauf	66

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste maligne Tumor der Frau: Etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens daran.¹ Somit ist Brustkrebs nicht nur im Bereich der Medizin, sondern auch innerhalb der ganzen Gesellschaft ein äußerst relevantes Thema. Eine kaum geringere Bedeutung kommt den sogenannten Lifestylefaktoren zu. Mit Lifestylefaktoren sind sämtliche Faktoren gemeint, die in Bezug auf die Lebensgewohnheiten beziehungsweise den Lebensstil einer Person eine Rolle spielen und von jedem einzelnen Menschen individuell steuerbar sind. Dazu zählen beispielsweise das Ernährungs- und Konsumverhalten, Bewegung, Schlafrhythmus und Stress. All diese Faktoren beeinflussen nachweislich den Gesundheitszustand eines Menschen und werden mit zahlreichen Erkrankungen, darunter auch einige Krebserkrankungen, in Verbindung gebracht. So gelten beispielsweise Übergewicht, fettreiche Ernährung, Rauchen und Bewegungsmangel als Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nikotinkonsum ist außerdem der wichtigste Risikofaktor für das weltweit sehr häufig auftretende Bronchialkarzinom und spielt - neben Adipositas und Alkoholkonsum - bei der Entstehung des Pankreaskarzinoms ebenfalls eine große Rolle.

Auch für die Entstehung eines Mammakarzinoms wurden bereits in zahlreichen Studien Zusammenhänge mit Lifestylefaktoren nachgewiesen. Inwieweit jedoch die Prognose eines bereits gesicherten und therapierten Mammakarzinoms von Lifestylefaktoren beeinflusst wird, konnte bislang noch nicht hinreichend geklärt werden. Da die Lifestylefaktoren aufgrund ihrer verhältnismäßig einfachen Regulierbarkeit hervorragende Möglichkeiten für Präventions- und Interventionsmaßnahmen bieten und folglich die Untersuchung ihres Einflusses auf die Prognose des Mammakarzinoms neue Erkenntnisse für mögliche, prognoseverbessernde Therapieansätze verspricht, erscheint es von besonderer Wichtigkeit, dieses Feld eingehend zu erforschen.

Auch in dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit Lifestylefaktoren die Prognose des Mammakarzinoms beeinflussen. Untersucht werden soll dieser Zusammenhang für die Lifestylefaktoren Body-Mass-Index (BMI), Rauchen, Alkoholkonsum, Allergien, Einnahme von Betablockern, Einnahme von Metformin und Hormonersatztherapie (HRT), da einige bisher durchgeführte Studien Zusammenhänge mit diesen Lifestylefaktoren nahelegen.

Der Aufbau dieser Arbeit setzt sich wie folgt zusammen: Zu Beginn wird ein Überblick über die wichtigsten Daten und Fakten zum Mammakarzinom gegeben und anschließend die in dieser Arbeit untersuchten Lifestylefaktoren näher beschrieben. Kapitel 1.3 befasst sich mit dem aktuellen Stand der Forschung zum Thema Mammakarzinom und Lifestylefaktoren. In Kapitel 2 werden die bei der dieser Arbeit zugrunde liegen-

¹Alle in diesem Abschnitt angesprochenen wissenschaftlichen Erkenntnisse werden in Kapitel 1.1 näher erläutert und mit Quellenangaben belegt.

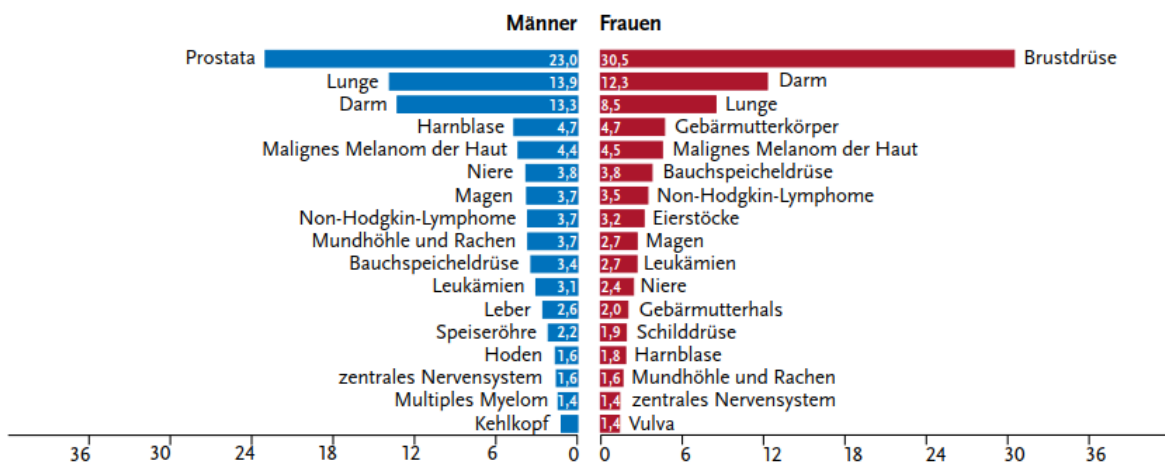
den Studie verwendeten Materialien und Methoden beschrieben. Im Anschluss daran werden in Kapitel 3 die Ergebnisse der Studie vorgestellt und erläutert. In dem abschließenden Kapitel 4 werden die ermittelten Resultate in den Gesamtzusammenhang des Forschungsthemas eingeordnet und daraus resultierende Schlussfolgerungen diskutiert.

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist nicht nur in Deutschland, sondern weltweit die mit Abstand häufigste Krebserkrankung und nach den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die häufigste Todesursache der Frau. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland 69.220 Frauen an Brustkrebs. Insgesamt erkrankt derzeit etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Alle Malignome einschließlich der Lymphome und Leukämien bei Frauen zusammengenommen ergeben eine Anzahl von etwa 226.960 Krebsneuerkrankungen im Jahr 2014. Aus diesen Zahlen ergibt sich für diejenigen Frauen, die an Brustkrebs erkranken, ein Anteil von über 30 %, wie auch die untenstehende Abbildung zeigt (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017).

Abbildung 1: Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 (Angaben in %)²



Durch Fortschritte in der Therapie und vor allem durch die erfolgreiche Einführung des Mammografiescreenings zur Früherkennung von Brustkrebs im Jahr 2005 sterben heutzutage trotz weiterhin hoher Neuerkrankungszahlen deutlich weniger Frauen an dieser Krebserkrankung als noch vor zehn Jahren. Während es heute knapp 18.000 Patientinnen sind, die jährlich an den Folgen des Mammakarzinoms versterben, waren es vor zehn Jahren noch über 30.000 Frauen. Insgesamt ist der Tod von jährlich mehr als 100.000 Frauen auf ihre Krebserkrankung zurückzuführen. Die 5-Jahres-Überlebensrate

²aus: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017, S. 16

wird für das Mammakarzinom mit 88 % angegeben, die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 82 %. Angesichts eines 5-Jahres-Überlebens von 65 % über alle an Krebs erkrankten Frauen hinweg haben Frauen, die an Brustkrebs erkranken, damit insgesamt deutlich bessere Überlebenschancen als Frauen mit anderen Malignomen.

Bemerkenswert ist außerdem, dass Frauen, die an Brustkrebs erkranken, im Schnitt sehr viel jünger sind als es für die meisten Krebserkrankungen typisch ist: Fast 30 % der Frauen ist jünger als 55 Jahre. (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2017).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Für das Mammakarzinom sind eine ganze Reihe an Risikofaktoren bekannt, wobei vor allem die genetische Disposition, die hormonelle Belastung sowie diverse Lifestylefaktoren eine Rolle spielen.

Die hereditären Mammakarzinome, die etwa 5 % aller Erkrankungsfälle ausmachen und deren Auftreten auf genetisch bedingte Faktoren zurückzuführen ist, fallen im Gegensatz zu den sporadisch auftretenden Mammakarzinomen (über 90 % der Fälle) durch ein in der Regel sehr viel früheres Erkrankungsalter, eine höhere Prävalenz bilateraler Mammakarzinome, histologische Subtypen sowie die Häufung assoziierter Krebserkrankungen innerhalb der betroffenen Familien auf. Die am häufigsten betroffenen Gene beim hereditären Mammakarzinom sind die „Breast-Cancer-Gene“ mit Mutationen auf dem Chromosom 17q21 (BRCA1) oder 13q12-13 (BRCA2). Frauen, die Trägerinnen einer dieser mutierten Genkonstellationen sind, haben ein 80-90 prozentiges Risiko im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken (Kiechle 2011, S. 481). Ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko behaftet sind Mutationen in den Genen RAD51C, TP53, ATM und PTEN (Deutsches Krebsforschungszentrum 2013). Die sporadisch auftretenden Mammakarzinome sind offenbar eng mit einer erhöhten oder prolongierten Hormonexposition verknüpft, wodurch sich eine Vielzahl an Risikofaktoren ergibt. Hierbei sollte unterschieden werden zwischen Risikofaktoren, die durch endogene Hormonzufuhr bedingt sind, und Risikofaktoren, die durch exogene Hormonzufuhr bedingt sind. Als endogene Faktoren gelten eine frühe Menarche (vor dem zwölften Lebensjahr), eine späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr), Nulliparität, späte Erstparität (älter als 30 Jahre), nicht stillen und Adipositas in der Postmenopause, welche mit einer vermehrten Konversion von Androstendion zu Östrogen im Fettgewebe und folglich erhöhtem Östrogenspiegel einhergeht (Kiechle 2011, S. 481; Haag et al. 2014, S. 94). Risikofaktoren, die durch exogene Hormonzufuhr bedingt sind, ergeben sich insbesondere aus der Hormonersatztherapie im Rahmen peri- und postmenopausaler Beschwerden und der langjährigen Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, wobei die Rolle der hormonalen Kontrazeptiva in diesem Zusammenhang derzeit noch nicht eindeutig geklärt ist (Kiechle 2011, S. 481; Haag et al. 2014, S. 94). Aus der Gruppe der Life-

stylefaktoren finden insbesondere Bewegungsmangel, Alkoholkonsum sowie aktives und passives Rauchen als weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Mammakarzinomen immer wieder Erwähnung (Kiechle 2011, S. 481; Deutsches Krebsforschungszentrum 2013; Haag et al. 2014, S. 94).

1.1.3 Pathogenese

Die Pathogenese des Mammakarzinoms ist bis heute noch nicht ganz verstanden, man geht jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen aus (Kiechle 2011, S. 481). Die häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms sind mit rund 50 % die oberen äußeren Quadranten. Etwa 15 % aller Mammakarzinome fallen erstmalig jeweils in den oberen inneren Quadranten, den unteren äußeren Quadranten und der Mammillenregion auf. Die unteren inneren Quadranten sind am seltensten betroffen (Kiechle 2011, S. 482). In 5-25 % der Fälle ist der Tumorbefall multizentrisch, bei 1-3 % der Frauen findet sich bereits bei der Erstdiagnose ein bilateraler Befall (Haag et al. 2014, S. 94).

Histologisch betrachtet sind etwa 70-80 % der Karzinome vom duktalem Typ, gehen also von den Milchgangsepithelien aus. Etwa 15 % entstehen aus dem Drüsenepithel und werden daher als lobulär bezeichnet. Mammakarzinome können in situ, invasiv oder in Mischformen auftreten, wobei das invasive Wachstum der mit Abstand häufigste Befund ist (Haag et al. 2014, S. 94).

Insgesamt kommt es häufig früh zur lymphogenen und auch hämatogenen Metastasierung. Es wird geschätzt, dass bei etwa der Hälfte aller Betroffenen bereits bei der Primärbehandlung Metastasen vorliegen, die zu dem Zeitpunkt jedoch oft klinisch noch nicht nachweisbar sind. Der lymphogene Metastasierungsweg betrifft vorwiegend die Lymphknoten der ipsilateralen Axilla und der parasternalen Lymphknoten, seltener sind supra- und infraklavikuläre sowie retrosternale Lymphknotenstationen betroffen. Hämatogen streut das Mammakarzinom vor allem in die Knochen, die Lunge, die Leber, das Gehirn, die Ovarien, den Uterus und die Milz (Haag et al. 2014, S. 94).

1.1.4 Diagnostik

Da das Mammakarzinom keine direkten Frühsymptome verursacht, ist im Hinblick auf eine möglichst frühzeitige Erkennung eines Tumors die regelmäßige und sorgfältige Untersuchung der Brust unerlässlich. Der erste Schritt besteht dabei stets in einer ausführlichen gynäkologischen Anamnese, bei der die Patientin gezielt zu Risikofaktoren (vgl. Kapitel 1.1.2) und Veränderungen der Brustdrüse befragt wird. Die gesetzlichen Krankenkassen sehen ab dem 30. Lebensjahr die jährliche Tastuntersuchung der Brust und der dazugehörigen Lymphknotenstationen sowie die Anleitung zur Selbstuntersuchung vor (Deutsche Krebsgesellschaft 2014).

Laut S3-Leitlinien soll die Diagnostik bei klinisch auffälligem Befund durch bildgebende

Verfahren und gegebenenfalls auch durch histopathologische Untersuchungen ergänzt werden. Als bildgebende Methode der ersten Wahl gilt bei Frauen unter 40 Jahren die Sonografie. Bei Frauen ab dem 40. Lebensjahr soll die Mammografie als bildgebende Untersuchung durchgeführt werden, wobei die Sensitivität der Mammografie bei hoher mammografischer Dichte eingeschränkt ist, sodass in diesem Fall eine ergänzende Mammasonografie erfolgen soll (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012). Dennoch hat die Mammografie insbesondere bei älteren Patientinnen einen hohen Stellenwert - vor allem, seit im Jahr 2005 ein flächendeckendes Screeningprogramm zur Früherkennung von Brustkrebs eingeführt wurde, im Rahmen dessen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre zur mammografischen Untersuchung aufgerufen werden. Das Mammografiescreening hat maßgeblich dazu beigetragen, die Früherkennung von Karzinomen, die auf die Brustdrüse begrenzt sind und optimalerweise eine Größe von einem Zentimeter nicht überschreiten, zu verbessern. Allein durch das Mammografiescreening konnte seit dem Jahr 2005 eine Mortalitätsreduktion um 15 % erwirkt werden (Göttsche & Jørgensen 2013).

Ein Kontrastmittel-MRT der Mamma soll nicht routinemäßig zur prätherapeutischen Diagnostik durchgeführt werden, sondern nur, wenn zusätzlich die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden ist. (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012)

Bei tumorsuspekten Befunden wird in der Regel eine häufig ultraschall- oder mammografisch gesteuerte Stanz- oder Vakuumbiopsie zur histologischen Sicherung des Befundes durchgeführt. Eine offene diagnostische Exzisionsbiopsie erfolgt nur in Ausnahmefällen, wenn eine bildgesteuerte Intervention nicht möglich oder besonders risikoreich ist. Ergibt sich hieraus ein Karzinom, folgen im Anschluss die prätherapeutischen Staginguntersuchungen, die üblicherweise ein Röntgen-Thoraxbild, eine Skelettszintigrafie und eine Leberultraschalluntersuchung umfassen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

Durch den Pathologen sollen im Rahmen der Primärdiagnostik außerdem der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie eine mögliche Überexpression von human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) immunhistochemisch bestimmt werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012). Als Verlaufskontrollparameter bei erhöhtem Ausgangswert können die Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA) und Cancer-Antigen 15-3 (CA 15-3) bestimmt werden, wobei diese nicht sehr zuverlässig sind.

1.1.5 Stadieneinteilung

Mammakarzinome werden anhand einer TNM-Klassifikation eingeteilt. Die TNM-Klassifikation ist eine sogenannte Facettenklassifikation, das heißt ein mehrdimensionales

Klassifikationssystem zur Stadieneinteilung von Tumorerkrankungen. Angegeben werden damit unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung, also der Größe und Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und Metastasen (M). Die dem Mammakarzinom zugrunde liegende TNM-Klassifikation ist in Tabelle 2 dargestellt.

In der Stadieneinteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) werden verschiedene TNM-Grade zusammengefasst und in ein Stadium übersetzt, welches mit der Prognose und den therapeutischen Implikationen korreliert. Einen Überblick darüber gibt die den aktuellen S3-Leitlinien 2012 entnommene Tabelle 1.

Tabelle 1: UICC-Stadieneinteilung

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1mic, T1	N1mi	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

1.1.6 Therapie

Das therapeutische Vorgehen wird in jedem Einzelfall in Abhängigkeit von verschiedenen Entscheidungskriterien individuell beschlossen. Es stehen sowohl operative als auch chemotherapeutische, antihormonelle, antikörpervermittelte und strahlentherapeutische Verfahren zur Verfügung, die häufig auch in Kombination oder Sequenz angewandt und im Folgenden näher beschrieben werden.

1.1.6.1 Operative Therapie

Operative Maßnahmen können in kurativer wie auch in palliativer Absicht zur Tumormassenreduktion bei Inoperabilität erwogen werden. Die Basis der Therapie für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome bildet dabei die Tumorresektion in sano, also die R0-Resektion, welche die Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko ist. Der R0-Status definiert sich beim invasiven Mammakarzinom durch einen minimalen Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Schnittrand von mindestens einem Millimeter (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und

Tabelle 2: TNM-Klassifikation nach den aktuellen S3-Leitlinien 2012

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
	Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ
	Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
	T1mic $\leq 0,1$ cm
	T1a 0,1-0,5 cm
	T1b 0,5-1,0 cm
	T1c 1,0-2,0 cm
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben
	T4a–T4d
	T4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust
	T4c Vorliegen von T4a und T4b
	T4d Inflammatorisches Karzinom
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I+II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I+II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
	N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
	N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
	N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

Das heutige Standardverfahren bei entsprechender Indikation ist die brusterhaltende Therapie (BET), da sie - kombiniert mit einer nachfolgenden Bestrahlungsbehandlung der gesamten betroffenen Brust - hinsichtlich des Überlebens mit der alleinigen modifiziert radikalen Mastektomie nach Patey gleichwertig ist (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012). Das Ziel der BET ist die Entfernung des Tumors im Gesunden. Indikationen zur BET sind lokal begrenzte, nichtinvasive Mammakarzinome, invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zum Brustvolumen sowie invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen. Einer BET schließt sich zur bereits zuvor erwähnten Reduktion des Risikos eines Lokalrezidivs zwingend eine postoperative Bestrahlung der Restbrust an.

Bis vor etwa zwanzig Jahren war die radikale Mastektomie nach Rotter und Halsted, welche die Entfernung des Brustdrüsenkörpers, der Pektoralismuskulatur, der ipsilateralen axillären Lymphknoten und des axillären Fettgewebes umfasst, das operative Verfahren der Wahl. Diese Methode wurde allerdings weitestgehend verlassen und ist nur noch in ganz seltenen Fällen, zum Beispiel bei Tumordinfiltration in den Brustmuskel, indiziert.

Die modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, welche die Entfernung des Brustdrüsenkörpers, der Pektoralisfaszie, der axillären Lymphknoten sowie des Fettgewebes der Axilla umfasst, findet hingegen noch häufiger Anwendung (Haag et al. 2014, S. 98). Indikationen für eine modifiziert radikale Mastektomie sind diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ, Multizentrität, inkomplette Tumorentfernung, inflammatorisches Mammakarzinom, ein voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei BET, Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET oder der ausdrückliche Wunsch der Patientin (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

Die Bestimmung des histologischen Lymphknotenstatus ist laut S3-Leitlinien Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Diese soll bei klinisch unauffälliger Axilla mit Hilfe der Exstirpation des Sentinel-Lymphknotens erfolgen. Ist dieser sogenannte „Wächterlymphknoten“ tumorfrei, besteht keine Indikation zur weiteren Lymphknotenausräumung. Bei einem positiven Befund empfiehlt sich die axilläre Lymphknotenausräumung (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

An eine Mastektomie kann sich entweder in der gleichen Sitzung oder - im Falle einer geplanten Bestrahlung - sekundär eine Brustrekonstruktion anschließen. Hierfür stehen verschiedene plastische Operationsverfahren zur Verfügung, welche vielfältige Möglichkeiten der Rekonstruktion mit autologem oder heterologem Material bieten.

1.1.6.2 Chemotherapie

Eine Chemotherapie, die in der Regel als Polychemotherapie verabreicht wird, kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant Anwendung finden. Die wichtigsten Entscheidungsgrundlagen für die Durchführung einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sind zum einen die Eigenschaften des Tumors und zum anderen die Situation der Patientin. Berücksichtigung finden hierbei die folgenden Prognosefaktoren: TNM-Status, Resektionsstatus, histologischer Typ, Grading, Lymphgefäß- und Blutgefäßeinbruch und Alter der Patientin. Außerdem spielen auch der Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Status sowie der Menopausenstatus eine Rolle (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die präoperativ applizierte systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit einem primär operablen Tumor nicht - wie zunächst befürchtet - zu einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens führt, aber eine deutlich höhere Rate an brusterhaltenden Operationen sowie ein längeres rezidivfreies Überleben mit sich bringt (Kaufmann et al. 2003, 2006).

1.1.6.3 Antihormonelle Therapie

Bei Nachweis einer Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorexpression ist die antihormonelle Behandlung die Therapie der Wahl (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012). Über die Art der antihormonellen Behandlung entscheidet insbesondere das Alter beziehungsweise der Menopausenstatus. Soll sowohl eine Hormontherapie als auch eine Chemo- und/oder Strahlentherapie durchgeführt werden, so sollte die Hormontherapie erst nach Abschluss der Chemotherapie beginnen, da sie zwar die Remissionsraten erhöhen kann, gleichzeitig aber zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens führt (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

Eine antihormonelle Therapie kann sowohl additiv, also durch Zuführung eines anderen Hormons, welches die Wirkung eines für das Tumorwachstum wichtigen Hormons aufhebt, als auch ablativ, das heißt auf die Ausschaltung eines Bestandteils des Hormonregelkreises, ausgerichtet sein.

Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Therapie der ersten Wahl der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen. Bei postmenopausalen Patientinnen sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

1.1.6.4 Antikörpertherapie

Wird bei einem Mammakarzinom mit einer Tumorgröße ab 1 Zentimeter die Überexpression von HER2 pathomorphologisch mittels In-situ-Hybridisierung (ISH), Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) gesichert, so wird die adjuvante Therapie mit Trastuzumab empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012). Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch Bindung an den epidermalen Wachstumsfaktor das Tumorwachstum hemmt und somit zu einer Verbesserung der Prognose führt. Studien belegen, dass die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sowohl die Mortalität als auch die Rezidivrate der Mammakarzinome senkt (Dahabreh et al. 2008; Gianni et al. 2011). Ebenso ist jedoch erwiesen, dass der Einsatz von Trastuzumab das Auftreten einer klinisch relevanten Herzinsuffizienz begünstigt, was insbesondere die Altersgruppe der über 50-jährigen Patientinnen betrifft, da diese häufiger Komorbiditäten aufweisen als jüngere Frauen. Vor Therapiebeginn sollte daher in jedem Fall eine adäquate Herzfunktion sichergestellt werden (Romond et al. 2005).

Die Therapiedauer beträgt in der Regel ein Jahr. Die Infusionen können entweder in wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Abständen verabreicht werden, wobei aktuelle Studien zeigen, dass die wöchentliche Gabe der 3-wöchentlichen Gabe sowohl hinsichtlich des Outcomes als auch hinsichtlich des Auftretens beziehungsweise der Intensität der Nebenwirkungen überlegen zu sein scheint (Chen et al. 2016).

Laut aktueller S3-Leitlinien sollte der Einsatz von Trastuzumab bei paralleler Chemotherapiegabe nach Möglichkeit simultan zur Taxanphase des eingesetzten Chemotherapeutikums erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

1.1.6.5 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann primär bei Inoperabilität, adjuvant oder bei metastasiertem Mammakarzinom auch palliativ erfolgen. Somit ist die Therapieplanung stark abhängig von der Indikation und Zielsetzung und sollte stets individuell vorgenommen werden. Hinsichtlich der Bestrahlung nach einer brusterhaltenden Tumorresektion bei invasivem Karzinom gibt es einen wissenschaftlichen Konsens: Eine Radiotherapie ist in diesem Fall eindeutig indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012). Eine postoperative perkutane Bestrahlung führt zu einer deutlichen Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens sowie zu einer Senkung der Mortalität. Diese Effekte wurden für alle Altersgruppen nachgewiesen, wobei sich der individuelle Vorteil bei älteren Frauen etwas verringert. Insbesondere von der deutlich verbesserten Tumorkontrolle profitieren aber ganz klar alle Patientengruppen (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2011).

Zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung wird eine lokal auf den Primärtumorbereich begrenzte Boost-Bestrahlung empfohlen, die ebenfalls zur Senkung der Lokalrezidivrate beiträgt, ohne jedoch dadurch einen Überlebensvorteil zu bewirken (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2012).

1.2 Lifestylefaktoren

Der Begriff „Lifestyle“ kommt aus dem Englischen und bedeutet übersetzt „Lebensstil, Lebenshaltung, Lebensführung, Lebensgewohnheiten“. Bezogen auf die Medizin sind hiermit vor allem die gesundheitlichen Aspekte gemeint, die aus den jeweiligen Lebensgewohnheiten resultieren. Hier spielen die verschiedensten Faktoren wie Ernährungs- und Konsumverhalten, Bewegung, Schlafrhythmus, Stress und viele weitere eine Rolle. Auch die Einnahme von Medikamenten wie beispielsweise Betablockern oder Metformin ist im erweiterten Sinne zu den Lifestylefaktoren zu zählen, da deren Verordnung in den meisten Fällen durch das Vorliegen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung (Betablocker) oder eines Diabetes mellitus Typ 2 (Metformin) bedingt ist - Erkrankungen, die zwar nicht ausschließlich, jedoch in der Mehrzahl der Fälle in hohem Maße auf den Lebensstil der erkrankten Person zurückzuführen sind.

Der Lebensstil ist in vielerlei Hinsicht maßgeblich für den Gesundheitszustand eines Menschen verantwortlich. Im Rahmen der aktuellen medizinischen Forschung werden zunehmend gesund- und krankmachende Faktoren aufgedeckt und darauf aufbauende Präventions- und Interventionsmaßnahmen entwickelt. In der Medizin hat sich mittlerweile sogar eine eigene Fachdisziplin, die sogenannte Lebensstilmedizin, herausgebildet. Lebensstilmedizin ist ein interdisziplinäres Feld, welches viele verschiedene Fachrichtungen wie die Innere Medizin, die Präventivmedizin, die Biologie, die Psychologie, die Ernährungswissenschaften und die Bewegungswissenschaften umfasst. Die Deutsche Gesellschaft für Lebensstilmedizin (DGLM) ist die deutsche medizinische Fachgesellschaft zur Förderung von Forschung und Verbreitung der Lebensstilmedizin, die mit ihren Forschungsprojekten eine Verbesserung der Evidenz im Bereich Lebensstil vorantreiben möchte (Deutsche Gesellschaft für Lebensstilmedizin 2018).

Auch in dieser Arbeit sollen die Auswirkungen ausgewählter Lifestylefaktoren, namentlich der Body-Mass-Index, Nikotin- und Alkoholkonsum, Allergien sowie die Einnahme von Betablockern, Metformin und Hormonpräparaten, untersucht werden, ganz konkret hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose des primären, nicht metastasierten Mammakarzinoms. Im Folgenden werden die genannten Lifestylefaktoren näher beschrieben.

1.2.1 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index wurde 1832 von Adolphe Quetelet entwickelt und ist eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts einer Person in Relation zur Körpergröße, um Unter-, Normal- und Übergewicht zu klassifizieren. Er berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern. Das Ergebnis und die daraus resultierende Einordnung in Unter-, Normal- und Übergewicht sollte jedoch lediglich als grober Richtwert betrachtet werden, da der BMI weder Alter noch Geschlecht und Fett- bzw. Muskelmassenverteilung berücksichtigt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert den BMI wie in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Internationale BMI-Klassifizierung für Erwachsene nach WHO

Kategorie	BMI (kg/m ²)
starkes Untergewicht	< 16,00
mäßiges Untergewicht	16,00 - 16,99
leichtes Untergewicht	17,00 - 18,49
Normalgewicht	18,50 - 24,99
Präadipositas	25,00 - 29,99
Adipositas Grad I	30,00 - 34,99
Adipositas Grad II	35,00 - 39,99
Adipositas Grad III	≥ 40,00

Die in Tabelle 3 definierten Grenzwerte sind aufgrund der mangelnden Berücksichtigung individueller Lebensumstände immer wieder Gegenstand von Diskussionen und Kritik.

Vor allem im Zusammenhang mit Übergewicht, welches als Risikofaktor für eine Vielzahl von Erkrankungen gilt, findet der BMI immer wieder Erwähnung. Die enorme und stetig wachsende Bedeutung von Übergewicht in Deutschland illustrieren die folgenden Zahlen des Statistischen Bundesamtes: So waren im Jahr 2013 insgesamt 52 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland übergewichtig - 62 % der Männer und 43 % der Frauen. Davon wiederum waren 16 % (17 % der Männer und 14 % der Frauen) mit einem BMI > 30 sogar stark übergewichtig. Seit 1999 ist der Anteil Übergewichtiger von 48 % auf 52 % und somit um 4 Prozentpunkte gestiegen (Statistisches Bundesamt 2014a).

1.2.2 Rauchen

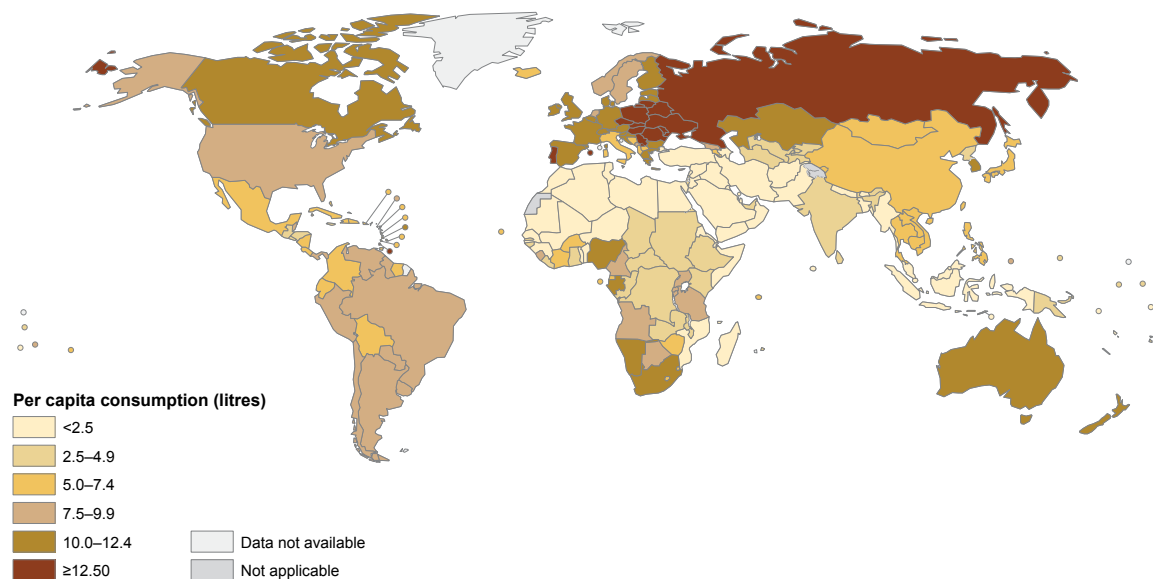
Rauchen beziehungsweise Tabakrauchen ist definiert als bewusstes Einatmen von Rauch verbrennender Pflanzenteile bis in die Mundhöhle oder bis in die tieferen Atemwege und die Lunge. Am weitesten verbreitet ist das Rauchen von zerkleinerten Blättern

der nikotinhaltigen Tabakpflanze in Form von Zigaretten, Zigarillos oder Zigarren. In den Zigarettenrauch gehen 65-75 % des im Tabak enthaltenen Nikotins über. Beim Inhalieren in die Lunge werden 85-95 % des Nikotins vom Körper aufgenommen, beim Nichtinhalieren in die Mundhöhle nur 5 %. Neben Nikotin sind im Tabakrauch beträchtliche Mengen an krebserregenden Stoffen (zum Beispiel polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine und Teerbestandteile), Schwermetallen (zum Beispiel Arsen und Kadmium) und Giften (zum Beispiel Blausäure) enthalten (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2018). Angaben des Deutschen Krebsforschungszentrums zufolge stellt der Zigarettenkonsum heute in den Industrieländern das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko und die führende Ursache frühzeitiger Sterblichkeit dar. Nach Schätzungen der WHO sterben weltweit jährlich sechs Millionen Menschen vorzeitig an den Folgen des Zigarettenkonsums (World Health Organization 2017). Der im Jahr 2013 vom Statistischen Bundesamt durchgeführte Mikrozensus ergab, dass in der Altersgruppe zwischen 20 und 50 Jahren mehr als 30 % der Befragten angaben, mindestens gelegentlich zu rauchen; der überwiegende Teil rauchte jedoch regelmäßig (Statistisches Bundesamt 2014b).

1.2.3 Alkoholkonsum

Der Verzehr alkoholhaltiger Genussmittel ist nicht nur in Deutschland weit verbreitet und kulturell fest verankert, aber Deutschland gehört - zusammen mit einigen anderen europäischen Ländern - nach Russland zu den Spitzenreitern hinsichtlich des jährlichen Pro-Kopf-Konsums, wie die untenstehende Abbildung 2 zeigt.

Abbildung 2: Gesamter Alkoholkonsum pro Kopf (≥ 15 Jahre) im Jahr 2010 (in Liter puren Alkohols)³



Bereits ab einer Alkoholzufuhr oberhalb von 10-12 Gramm pro Tag bei Frauen bzw. 20-24 Gramm pro Tag bei Männern erhöht sich das Risiko für diverse Krankheiten, darunter auch einige Krebserkrankungen (Robert Koch-Institut 2014). Der übermäßige Verzehr von Alkohol birgt somit ein enormes gesundheitliches Gefährdungspotenzial, wie auch die folgenden Daten des Statistischen Bundesamtes verdeutlichen: Im Jahr 2012 verstarben in Deutschland 14.551 Personen (10.922 Männer und 3.629 Frauen) an den Folgen übermäßigen Alkoholkonsums. Die Haupttodesursachen waren hierbei die alkoholische Leberkrankheit (beispielsweise Leberzirrhose) mit 8.319 Fällen sowie die psychischen Störungen und Verhaltensstörungen durch Alkohol (beispielsweise durch das Abhängigkeitssyndrom) mit 4.991 Fällen (Statistisches Bundesamt 2014c).

1.2.4 Allergien

Als Allergie wird eine überschießende Immunantwort auf bestimmte und normalerweise harmlose Umweltstoffe (Allergene) bezeichnet, die sich in typischen, oft mit entzündlichen Prozessen einhergehenden Symptomen äußert. Die Symptome von Allergien reichen von mild bis schwerwiegend, in seltenen Fällen können sie sogar akut lebensbedrohlich sein. Fast ein Drittel der Bevölkerung erleidet im Laufe seines Lebens eine allergische Erkrankung. Die Häufigkeit des Auftretens von allergischen Erkrankungen hat dabei in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen. Die Ursache hierfür ist noch nicht hinreichend geklärt, vermutet wird jedoch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Änderung des Lebensstils eine wichtige Rolle einnimmt (Langen et al. 2013).

³aus: „Global status report on alcohol and health 2014“ der World Health Organization 2014, S. 29

1.2.5 Einnahme von Betablockern

Betablocker, Derivate des Phenoxypropanolamins, sind eine Reihe ähnlich wirksamer Arzneistoffe, die selektiv oder unselektiv die Beta-Adrenozeptoren des menschlichen Organismus blockieren können. Sie wirken also als Antagonisten natürlicher oder synthetischer Beta-Sympathomimetika. Die wichtigsten Wirkungen der Betablocker sind die Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Aufgrund der hohen Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zu deren Therapie Betablocker vorwiegend eingesetzt werden, gehören Betablocker zu den in Deutschland am häufigsten verordneten Medikamenten (Telschow 2014).

1.2.6 Einnahme von Metformin

Metformin gehört chemisch zur Klasse der Biguanidderivate und ist ein zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetztes orales Antidiabetikum. Es ist derzeit das Mittel erster Wahl zur medikamentösen Einstellung eines nicht diätetisch behandelbaren Diabetes mellitus Typ 2 und wird insbesondere für übergewichtige Patienten empfohlen, da eine Gewichtszunahme unter Metformineinnahme in der Regel ausbleibt, gelegentlich sogar eine Gewichtsabnahme beobachtet wird (Herold 2012, S. 710-711).

1.2.7 Hormonersatztherapie

Hormonersatztherapie bezeichnet die Einnahme von Hormonpräparaten zur Behandlung von Beschwerden, die sich auf einen relativen oder absoluten Mangel eines oder mehrerer Hormone zurückführen lassen. Anwendung findet die Hormonersatztherapie vorwiegend bei klimakterialen Beschwerden und als begleitende geschlechtsangleichende Maßnahme bei Transsexualität. Die Hormonersatztherapie im Rahmen von Wechseljahrsbeschwerden erfolgt durch die Gabe von Östrogen- und Gestagenpräparaten in verschiedenen Darreichungsformen. Ihr Einsatz ist seit Jahren aufgrund des Fehlens einer allgemeingültigen Anwendungsempfehlung sowie der Assoziation mit vielen Risiken stark umstritten. Insbesondere die Tatsache, dass die Verordnung von Hormonersatzpräparaten in erheblichem Maße von den individuellen Wünschen und Ansprüchen einer Patientin mit menopausalem Beschwerdebild und somit letzten Endes auch ihrem Lebensstil abhängt, rechtfertigt die Zuordnung der Hormonersatztherapie zu den Lifestylefaktoren.

1.3 Stand der Forschung

Da Lifestylefaktoren nicht nur am Auftreten vieler Krankheiten beteiligt zu sein scheinen, sondern auch in ganz erheblichem Maße von jeder Frau individuell gesteuert werden können und somit gute Eingriffsmöglichkeiten für interventionelle Maßnahmen bieten, sind sie in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher Studien gerückt. Auch in Bezug auf Brustkrebs wurde in zahlreichen Studien der Einfluss von Lifestylefaktoren auf die Entstehung und die Prognose dieser Krebsart untersucht. Jedoch gibt es bislang noch keinen wissenschaftlichen Konsens hinsichtlich der Richtung sowie des Ausmaßes der Effekte von Lifestylefaktoren, sodass weiterhin der Bedarf besteht, die Forschung auf diesem Gebiet fortzuführen. In der Mehrzahl der Studien beschränkte man sich bislang auf die Untersuchung von in der Regel nicht mehr als drei Lifestylefaktoren innerhalb einer Patientengruppe; diese Arbeit umfasst die Untersuchung von insgesamt sieben verschiedenen Lifestylefaktoren und lässt somit auch Aussagen zur Interaktion der einzelnen Faktoren zu. Auf diese Art und Weise wird versucht, einen möglichst umfangreichen Überblick über den Einfluss der verschiedenen Lifestylefaktoren auf die Prognose des Mammakarzinoms zu geben.

Im Folgenden fasst je ein Abschnitt die Forschung in Bezug auf den Zusammenhang mit der Entstehung und dem Verlauf von Brustkrebs für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Lifestylefaktoren BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, Allergien, Einnahme von Betablockern, Einnahme von Metformin und Hormonersatztherapie zusammen.

1.3.1 Body-Mass-Index

Der BMI gehört zu den am häufigsten untersuchten Lifestylefaktoren im Zusammenhang mit Brustkrebs, was sicherlich nicht zuletzt daraus resultiert, dass sich Übergewicht vor allem in der westlichen Welt in den vergangenen Jahren zunehmend zu einem Problem entwickelt hat. Die Ergebnisse der im Folgenden zusammengefassten Studien deuten insgesamt tendenziell auf einen negativen Einfluss eines hohen BMI auf Entstehung und Prognose von Brustkrebs hin.

In einer 2011 publizierten Studie von Ewertz et al. wurden 53.816 an Brustkrebs erkrankte und mit adjuvanter Chemotherapie behandelte Frauen auf ihren BMI hin untersucht. Bei den 19.000 Patientinnen mit einem BMI größer 30 zeigte sich im Vergleich zu Patientinnen mit einem BMI kleiner 25 ein höheres Risiko für Fernmetastasen oder vorzeitigen Tod. Ein Zusammenhang mit gehäuftem Auftreten von Lokalrezidiven konnte nicht festgestellt werden.

In einigen Studien wird neben dem BMI außerdem der Menopausenstatus in die Untersuchung mit einbezogen, was jedoch nicht zu einheitlichen Erkenntnissen führte: Bhaskaran et al. (2014) und Song et al. (2014) konstatierten, ein erhöhter BMI (> 25) führe lediglich bei postmenopausalen Frauen zu einem gesteigerten Risiko an Brust-

krebs zu erkranken, wohingegen prämenopausale Frauen ein geringeres Erkrankungsrisiko hätten. Die Tatsache, dass bei postmenopausalen Frauen das Fettgewebe den Hauptspeicher für Östrogen darstellt, wird hierbei als Erklärung für das erhöhte Brustkrebsrisiko der übergewichtigen Patientinnen angesehen; warum prämenopausale übergewichtige Frauen hingegen von ihrem höheren BMI profitieren sollten, bleibt jedoch ungeklärt. Andere Studien widerlegen eine Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos vom menopausalen Status und führen das höhere Erkrankungsrisiko allein auf den BMI größer 25 zurück (Pan et al. 2014; Tamaki et al. 2014).

Eine sehr umfangreiche, wenn auch nicht brustkrebspezifische, Metaanalyse von Flegal et al. (2013) arbeitete den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Gesamtmortalität heraus. Hierbei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass ein BMI größer 35 zu einer signifikanten Erhöhung der Gesamtmortalität führt, welche sich für einen BMI zwischen 30 und 35 nicht nachweisen lässt. Ein BMI zwischen 25 und 30, der als leichtes Übergewicht klassifiziert wird, ist mit einer signifikant niedrigeren Gesamtmortalität verknüpft. Leichtes Übergewicht scheint dieser Studie zufolge somit einen protektiven Effekt hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit zu haben.

1.3.2 Rauchen

Auch hinsichtlich der Rolle des Nikotinkonsums in Bezug auf die Entstehung und Prognose des Mammakarzinoms sind sich die Wissenschaftler derzeit noch uneinig. Einige Quellen zeigten, dass Rauchen weder auf die Entstehung noch auf die Prognose einen signifikanten Einfluss hat (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002; Knight et al. 2009). Andere konnten hingegen einen Zusammenhang bestätigen: Kakugawa et al. (2015) wiesen nach, dass Rauchen über einen Zeitraum von mehr als 21,5 Jahren mit einer höheren Gesamtsterblichkeit wie auch einer höheren brustkrebspezifischen Mortalität assoziiert ist. Auch Johnson (2005), Miller et al. (2007) und Luo et al. (2011) fanden eine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch aktives Rauchen. Inwieweit passives Rauchen hierbei eine Rolle spielt, konnte nicht eindeutig geklärt werden.

Die Frage, ob Rauchen das Risiko für ein Rezidiv der kontralateralen Brust erhöht, führte zu gegensätzlichen Ergebnissen: Die Studie von Li et al. (2009) ergab einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv der kontralateralen Brust, der in Knight et al. (2009) jedoch nicht bestätigt werden konnte.

In einer Studie von Song et al. (2014) wird sogar die Möglichkeit eines positiven Effekts des Rauchens auf das Erkrankungsrisiko in Erwägung gezogen, der mit der antiöstrogenen Wirkung von Nikotin in Verbindung gebracht wird. Empirisch belegt werden konnte dies jedoch nicht.

1.3.3 Alkoholkonsum

Alkoholkonsum steigert das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diesbezüglich herrscht ein allgemeiner Konsens unter den Wissenschaftlern. Die Angaben bezüglich der kritischen beziehungsweise schädlichen Menge des Alkoholkonsums variieren zwar geringfügig, doch eine positive Korrelation zwischen Erkrankungsrisiko und der verzehrten Menge an Alkohol kann in allen einschlägigen Studien in diesem Bereich nachgewiesen werden (Dorgan et al. 2001; Singletary & Gapstur 2001; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002; Key et al. 2006; Allen et al. 2009). Zurückgeführt wird dieser Zusammenhang auf die alkoholinduzierte Erhöhung des Östronsulfats und Dehydroepiandrosterons (DHEA).

In weiteren Studien wurde zudem ein positiver Zusammenhang zwischen dem Konsum von Alkohol und dem Auftreten eines kontralateralen Rezidivs beschrieben (Knight et al. 2009; Li et al. 2009). Die Studie von Newcomb et al. (2013), die den Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Alkohol und der Prognose bereits erkrankter Frauen untersucht hat, ergab keine signifikanten, auf die tatsächliche Existenz einer Korrelation hindeutenden Ergebnisse.

1.3.4 Allergien

Der Zusammenhang zwischen Allergien und Brustkrebs ist zum einen bisher erst selten untersucht worden, zum anderen spiegeln die hierzu existierenden Studien zum Teil gegensätzliche Ergebnisse wider: So fand sich bei den einen Studien insgesamt gar kein Zusammenhang zwischen Allergien und dem Auftreten von Brustkrebs (Talbot-Smith et al. 2003; Vojtechova & Martin 2009), andere legen zwar ein tendenziell erhöhtes Erkrankungsrisiko für Allergiker nahe, eine Signifikanz konnte jedoch nicht gezeigt werden (Wang et al. 2006). Wieder andere Studien zeigen ein eher reduziertes Erkrankungsrisiko auf - zumindest für Allergikerinnen, die zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr an Brustkrebs erkranken -, wobei auch diese Ergebnisse nicht signifikant sind (Hedderston et al. 2003).

Skaaby et al. (2014) untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen Allergien und der Gesamtmortalität sowie auch der brustkrebsspezifischen Mortalität. Hierbei ergab sich zwar für keine der genannten Mortalitätsvariablen eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von Allergien, allerdings deutete sich für Allergiker ein reduziertes Risiko an, an Brustkrebs zu versterben.

1.3.5 Einnahme von Betablockern

Auf Grundlage der Mehrzahl der Studien zu diesem Thema werden der Einnahme von Betablockern im Zusammenhang mit Mammakarzinomen eher positive Eigenschaften zugeschrieben. Dies lässt sich - so wird vermutet - auf die Inhibition der

Beta-Adrenorezeptoren und des ihnen nachgeschalteten Signalwegs zurückführen, die den Progress der Erkrankung sowie die damit verbundene Sterblichkeit zu senken vermag (Barron et al. 2011). So zeigen diverse Studien, dass die Einnahme von Beta-blockern sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben verbessert, Fernmetastasen und auch die brustkrebspezifische Mortalität senkt (Powe et al. 2010; Melhem-Bertrandt et al. 2011; Botteri et al. 2013) sowie allgemein die Zellproliferation und somit das Tumorwachstum blockiert (Pérez Piñero et al. 2012).

Hingegen konnten Ganz et al. (2011) und Sendur et al. (2012) keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Betablockern und der Prognose des Mammakarzinoms bestätigen.

Bei Sørensen et al. (2013) ergab die Untersuchung ein völlig konträres Ergebnis: Die Betablocker Metoprolol und Sotalol waren mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert.

1.3.6 Einnahme von Metformin

Metformin, so ist man sich in der Wissenschaft weitestgehend einig, scheint die Proliferation von Tumorzellen zu inhibieren. Das genaue Wirkprinzip ist noch nicht abschließend geklärt, es wird jedoch vermutet, dass es auf die durch Metformin ausgelöste Aktivierung der AMP (Adenosinmonophosphat)-aktivierten Proteinkinase und die daraus resultierende Inhibition von mTOR (mammalian target of rapamycin), ein für Überleben, Wachstum, Proliferation und Motilität von Zellen wichtiges Enzym, zurückzuführen ist (Alimova et al. 2009; Bo et al. 2012; Fan et al. 2015; Wu et al. 2015). Diese Tatsache macht sich allgemein bei Krebserkrankungen in Form einer beachtlichen Risikoreduktion zwischen 10 % und 20 %, sowie einer gleichzeitigen Senkung der Mortalität bemerkbar (Bosco et al. 2011; Bo et al. 2012; Wu et al. 2015).

Zahlreiche Studien, die die Wirkung von Metformin speziell für Brustkrebs untersuchten, stützen diese Annahme, wobei die Studienbedingungen teilweise jedoch stark voneinander abweichen und somit einen direkten Vergleich erschweren. So wird zum Beispiel die protektive Wirksamkeit des Metformins hinsichtlich des Erkrankungsrisikos in einigen Studien auf die Anwendung bei postmenopausalen Frauen beschränkt (Chlebowski et al. 2012; Col et al. 2012), während eine andere Studie zu dem Ergebnis kam, dass Metformin nur in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, nicht aber die Metformin-Monotherapie das Brustkrebsrisiko senkt (Soffer et al. 2015), und wieder andere die langjährige Metformintherapie als eine wesentliche Voraussetzung für die schützende Wirkung des Medikaments hinsichtlich des Erkrankungsrisikos identifizierten (Bodmer et al. 2010). Berstein et al. (2011) beobachteten außerdem unter Einnahme von Metformin als Mono- oder Kombinationstherapie eine Zunahme der progesteronrezeptor-positiven Mammakarzinome.

1.3.7 Hormonersatztherapie

Die Mehrzahl der bisher durchgeführten Studien konnte einen positiven Zusammenhang zwischen der Einnahme von Hormonersatzpräparaten in Form einer reinen Östrogen-, Gestagen- oder kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie und der Prognose feststellen. Vor allem die günstigeren Tumoreigenschaften zum Zeitpunkt der Diagnose und ein besseres krankheitsspezifisches Überleben finden diesbezüglich immer wieder Erwähnung (Borgquist et al. 2007; Schuetz et al. 2007; Newcomb et al. 2008; Rosenberg et al. 2008; Reding et al. 2011; Holm et al. 2014). Es herrscht allerdings noch keine Einigkeit, inwieweit diesbezüglich der Zeitpunkt der Anwendung (Therapie mit Hormonersatzpräparaten bereits vor Erstdiagnose beendet versus laufende Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose) und die Art der Therapie (Monotherapie versus Kombinationstherapie) eine Rolle spielen. Ob eine Hormonersatztherapie gleichzeitig zu einem insgesamt vermehrten Auftreten von Mammakarzinomen führt, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Eine Studie von Rosenberg et al. (2009) ergab, dass adipöse Frauen im Hinblick auf den zumeist festgestellten positiven Effekt der Einnahme von Hormonersatzpräparaten eine Ausnahme darstellen: bei adipösen Patientinnen wurden häufiger aggressive Tumoren und eine höhere brustkrebspezifische Mortalität nachgewiesen.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patientinnen sowie Genehmigung der vorliegenden Studie durch die Ethikkommission wurden insgesamt 635 Patientinnen mit der zwischen 2004 und 2010 gestellten Erstdiagnose „Mammakarzinom“, die weder neoadjuvant therapiert wurden noch sich bei Diagnosestellung in einem metastasierten Stadium befanden, in die Studie eingeschlossen. Die gewonnenen klinischen Daten der untersuchten Patientengruppe werden im Kapitel 3.1 zusammengefasst.

Die klinischen beziehungsweise histologischen Daten wurden im Rahmen der im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Essen durchgeführten Diagnostik erhoben, die Angaben über die durchgeführten Therapiemaßnahmen sowie die erhobenen Lifestylefaktoren aus den im Archiv der Frauenklinik des Universitätsklinikums Essen befindlichen Patientenakten gewonnen.

Für die Erhebung der Daten zur Ermittlung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens wurden - ergänzend zu den in den Patientenakten dokumentierten Kontrolluntersuchungen der im Universitätsklinikum Essen weiterbetreuten Patientinnen - die Gynäkologen und/oder Hausärzte der Frauen kontaktiert. Da auf diesem Wege nicht alle Patientinnen erfasst werden konnten, wurden anschließend die jeweiligen Einwohnermeldeämter mit der Bitte um Auskunft, ob die betreffende Patientin noch gemeldet, verzogen oder bereits verstorben sei, angeschrieben.

2.2 Statistische Datenauswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde von ACOMED statistik übernommen und mit dem Programm „SAS for Windows, Version 9.2“ durchgeführt. Die Daten wurden zunächst einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen, um die erhobenen klinischen Daten der Patientinnen und die Angaben zu den Lifestylefaktoren auf mögliche Zusammenhänge zu untersuchen. In einem nächsten Schritt wurden sowohl uni- als auch bivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt und daraus Überlebenszeitkurven generiert, um Erkenntnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen den Lifestylefaktoren und dem Gesamtüberleben sowie dem rezidivfreien Überleben zu gewinnen. Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurden dabei als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zuerst die zusammengetragenen klinischen Patientendaten vorgestellt und anschließend die Ergebnisse - je in Kapitel 1.2 eingeführtem Lifestylefaktor - der verschiedenen in Kapitel 2.2 beschriebenen Regressionen erläutert. Dabei wird zunächst je Lifestylefaktor auf die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zu den Zusammenhängen zwischen dem jeweiligen Lifestylefaktor und den erhobenen klinischen Daten der Patientinnen eingegangen. Diese Ergebnisse werden der besseren Übersicht halber zusätzlich in Tabelle 5 zusammengefasst. Mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Lifestylefaktoren wurden anschließend ebenfalls mit Hilfe logistischer Regressionen untersucht, deren Ergebnisse in Tabelle 6 dargestellt werden. Zuletzt werden die Ergebnisse aus den jeweiligen uni- und bivariaten Cox-Regressionen, inklusive der zugehörigen Überlebenszeitkurven, erläutert. Für die univariaten Cox-Regressionsanalysen sind aufgrund der besseren Vergleichbarkeit alle dazugehörigen Überlebenszeitkurven abgebildet, für die bivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden lediglich diejenigen Überlebenszeitkurven ausgewählt, aus denen sich signifikante Resultate ergeben.

3.1 Klinische Patientendaten

Das Alter der Patientinnen bei der Erstdiagnose betrug im Median 60,8 Jahre, wobei die jüngste Patientin 27 Jahre und die älteste Patientin 86 Jahre alt war. Diese Altersstruktur spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass 74 % der Patientinnen bereits einen postmenopausalen Status hatten. Bezüglich der Größe und der Ausdehnung des Tumors, also des T-Stadiums, befand sich der überwiegende Teil der Patientinnen in den Stadien T1 (62 %) und T2 (32 %). Hinsichtlich des Lymphknotenstatus wurden 66 % dem Stadium N0 und 31 % dem Stadium N1 zugeordnet. Die Mehrzahl aller Tumoren (76 %) wurde histologisch als duktal klassifiziert. Neben einer primär operativen Therapie erhielten 61 % eine adjuvante Chemotherapie, 85 % eine Radiotherapie und 81 % unterzogen sich einer antihormonellen Therapie. 82 % der Frauen waren östrogenrezeptorpositiv, 73 % progesteronrezeptorpositiv und bei 16 % wurde eine HER2-Überexpression festgestellt.

Die Erhebung der Lifestylefaktoren ergab im Median einen BMI von 25,3, wobei 47 % der Frauen mit einem BMI kleiner 25 als normalgewichtig, 31 % mit einem BMI zwischen 25 und 30 als leicht übergewichtig und 22 % mit einem BMI größer 30 als adipös eingestuft werden konnten. Der überwiegende Teil der Frauen gab an, weder zu rauchen (68 %) noch Alkohol zu trinken (82 %). Bei 45 % war mindestens eine Allergie bekannt. 21 % der Patientinnen nahmen regelmäßig Betablocker ein, 6 % Metformin. Mit Hormonersatzpräparaten wurden 26 % der in die Studie eingeschlossenen Frauen behandelt.

Tabelle 4: Klinische Patientendaten

Variable	Anzahl	in %
Alter (Median = 60,8)		
≤ 60	305	48 %
> 60	330	52 %
Menopausenstatus		
prä-	92	14 %
post-	470	74 %
peri-	73	11 %
T-Stadium		
T1	395	62 %
T2	203	32 %
T3	23	4 %
T4	10	2 %
Tis	3	0 %
N-Stadium		
N0	419	66 %
N1	195	31 %
N2	12	2 %
N3	7	1 %
Metastasenstatus		
M0	635	100 %
Grading		
1	112	18 %
2	341	54 %
3	180	28 %
Histologie		
duktal	480	76 %
lobulär	86	14 %
andere	69	11 %
Chemotherapie		
nein	204	39 %
ja	324	61 %
Radiotherapie		
nein	83	15 %
ja	455	85 %
Antihormonelle Therapie		
nein	117	19 %
ja	511	81 %
Lymphangiosis		
nein	512	81 %
ja	117	19 %

Tabelle 4: Klinische Patientendaten (Fortsetzung)

Variable	Anzahl	in %
Hämangiosis		
nein	618	99 %
ja	8	1 %
Östrogenrezeptorstatus		
negativ	113	18 %
positiv	520	82 %
Progesteronrezeptorstatus		
negativ	170	27 %
positiv	463	73 %
HER2-Status		
negativ	532	84 %
positiv	99	16 %
Tumorsubtyp		
ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁻	75	12 %
ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁺	28	4 %
ER ⁺ und/oder PR ⁺ , HER2 ⁻	457	72 %
ER ⁺ und/oder PR ⁺ , HER2 ⁺	72	11 %
BMI (Median = 25,3)		
≤ 30	331	78 %
davon: ≤ 25	200	47 %
> 30	95	22 %
Rauchen		
nein	267	68 %
ja	125	32 %
Alkohol		
nein	309	82 %
ja	67	18 %
Allergien		
nein	230	55 %
ja	187	45 %
Betablocker		
nein	307	79 %
ja	83	21 %
Metformin		
nein	365	94 %
ja	22	6 %
Hormonersatztherapie		
nein	260	74 %
ja	92	26 %

Anmerkungen: Für diese Studie wurden Daten von insgesamt 635 Patientinnen erfasst. In dem Fall, dass die Summe der für eine Variable angegebenen Häufigkeiten von dieser Gesamtzahl abweicht, handelt es sich bei der Differenz um unbekannte oder nicht gemachte Angaben. Die Angaben in Prozent beziehen sich auf die pro Variable tatsächlich vorliegenden Angaben.

Tabelle 5: Analyse der klinischen Daten und Lebensstilfaktoren

	BMI		Rauchen		Alkohol		Allergien		Betablocker		Metformin		HRT	
	≤30	>30	Total / p-Wert	ja	nein	Total / p-Wert	ja	nein	Total / p-Wert	ja	nein	Total / p-Wert	ja	nein
Alter	≤60	171	33	100	86	392	376	108	95	161	26	387	137	28
	>60	160	62	167	39	<0,0001	0,1852	122	92	146	57	0,0008	123	64
														0,0003
Menopausenstatus	prä-	53	4	28	25	392	376	33	25	51	1	387	40	5
	post-	236	82	212	78			173	135	214	74		182	82
peri-	42	9	0,0100	27	22	0,0019	0,3797	24	27	42	8	0,9974	38	5
														0,0024
T-Stadium	T1	217	59	173	83	392	376	159	117	208	49	389	170	64
	T2	97	30	83	35			62	57	88	27		77	26
T3	12	4		6	6			6	9	7	4		8	1
T4	2	1		3	0			3	0	1	2		3	0
Tis	2	1	0,7199	2	1	0,9187	0,5380	0	3	2	1	0,2995	2	1
														0,7125
N-Stadium	N0	224	61	179	85	391	375	166	116	218	46	389	171	68
	N1	104	28	81	38			61	65	86	34		83	24
N2	2	5		5	2			3	4	2	2		4	0
N3	1	0	0,6129	1	0	0,9977	0,3081	0	1	1	0	0,0565	1	0
														0,7130
Grading	1	64	18	55	21	392	376	49	31	56	21	386	52	21
	2	178	60	146	74			123	108	170	45		143	53
3	88	17	0,1849	66	30	0,6192	0,5122	57	48	80	17	0,2932	64	18
														0,5826
Histologie	duktal	248	66	199	92	392	376	169	138	221	67	387	193	68
	lobulär	49	13	38	20			33	30	51	7		32	16
andere	34	16	0,2214	30	13	0,8852	0,4827	28	19	35	9	0,1744	35	8
														0,2845
Chemotherapie	nein	137	41	120	48	384	370	103	69	124	44	381	110	45
	ja	181	49	143	73	0,2747	0,8613	116	111	177	36	0,0281	145	47
														0,3399
Radiotherapie	nein	55	17	48	20	388	373	37	32	55	10	382	44	18
	ja	268	75	216	104	0,6201	0,4373	186	151	249	72	0,2085	214	73
														0,5589

Tabelle 5: Analyse der klinischen Daten und Lifestylefaktoren (Fortsetzung)

	BMI		Rauchen		Alkohol		Allergien		Betablocker		Metformin		HRT	
	≤30	>30	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Antihormonelle Therapie	56	17	43	24	49	14	42	32	52	17	63	4	43	14
	275	78	224	101	260	53	188	155	255	66	302	18	217	78
Lymphangiostis	272	78	216	106	255	54	196	145	253	52	298	18	212	81
	56	16	50	17	52	13	31	41	67	16	65	4	46	11
Hämangiosis	324	93	262	122	304	65	226	182	301	83	359	22	258	92
	1	1	2	0	1	1	0	2	1	0	1	0	0	0
Östrogenrezeptorstatus	56	13	39	24	44	15	39	31	50	15	59	4	40	13
	275	82	228	101	265	52	191	156	257	68	306	18	220	79
Progesteronrezeptorstatus	90	21	70	29	73	22	62	46	79	20	91	6	58	25
	241	74	197	96	236	45	168	141	228	63	274	16	202	67
HER2-Status	284	82	224	113	264	61	191	168	265	71	313	18	224	79
	46	12	41	12	43	6	39	17	41	11	50	4	35	12
Tumorsubtyp	40	9	26	19	32	12	26	24	35	11	42	2	27	10
	9	4	10	1	8	1	9	4	9	4	11	2	9	1
OS event	313	89	251	118	290	63	218	175	293	72	344	19	245	88
	18	6	16	7	19	4	12	12	14	11	21	3	15	4
PFS event	305	82	239	117	278	62	213	166	280	71	330	19	236	86
	26	13	28	8	31	5	17	21	27	12	35	3	24	6

Anmerkungen: Diese Tabelle gibt für sämtliche Kombinationen von klinischen Daten und Lifestylefaktoren die jeweils beobachteten absoluten Häufigkeiten an. Dargestellt ist zudem der sich im Rahmen der jeweiligen logistischen Regression eines Lifestylefaktors auf eine klinische Variable ergebende p-Wert. Die Signifikanzniveaus sind zusätzlich zur farbigen Darstellung folgendermaßen gekennzeichnet: $p \leq 0,05$; $p \leq 0,1$.

Tabelle 6: Analyse der Lifestylefaktoren

	BMI		Rauchen		Alkohol		Allergien		Betablocker		Metformin		HRT		
	≤ 30	> 30	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	Total / p-Wert
BMI															
≤ 30	196	105	196	105	231	58	183	138	256	51	293	12	199	72	349
> 30	72	19	68	20	75	9	47	43	50	30	71	8	59	19	0,6954
															<u>0,0332</u>
Rauchen															
nein	196	105	196	105	224	32	145	114	187	65	236	14	164	66	339
ja	72	19	68	20	85	35	69	55	106	12	113	4	86	23	0,1393
															<u>0,0001</u>
Alkohol															
nein	231	58	224	32	224	32	175	128	232	67	286	12	201	77	331
ja	72	19	68	20	85	35	34	32	54	9	57	4	42	11	0,2968
															<u>0,0001</u>
Allergien															
nein	183	138	145	114	175	128	166	136	166	45	196	14	147	50	348
ja	72	19	68	20	34	32	45	34	136	34	163	5	112	39	0,9245
															<u>0,3546</u>
Betablocker															
nein	256	51	187	106	232	67	166	136	166	45	293	12	194	70	335
ja	72	19	68	20	67	9	45	34	136	34	72	6	55	16	0,4961
															<u>0,0009</u>
Metformin															
nein	293	12	236	113	286	57	196	163	293	72	383		234	84	335
ja	72	19	14	4	12	4	14	5	12	6			15	2	0,1946
															<u>0,0331</u>
HRT															
nein	199	59	164	86	201	42	147	112	194	55	234	15	234	84	335
ja	72	19	66	23	77	11	50	39	70	16	84	2	15	2	0,1946
															<u>0,9245</u>

Anmerkungen: Diese Tabelle gibt für sämtliche Kombinationen der untersuchten Lifestylefaktoren die jeweils beobachteten absoluten Häufigkeiten an. Dargestellt ist zudem der sich im Rahmen der jeweiligen logistischen Regression eines Lifestylefaktors auf einen anderen Lifestylefaktor ergebende p-Wert. Die Signifikanzniveaus sind zusätzlich zur farbigen Darstellung folgendermaßen gekennzeichnet: $p \leq 0,05$; $p \leq 0,1$.

3.2 Body-Mass-Index

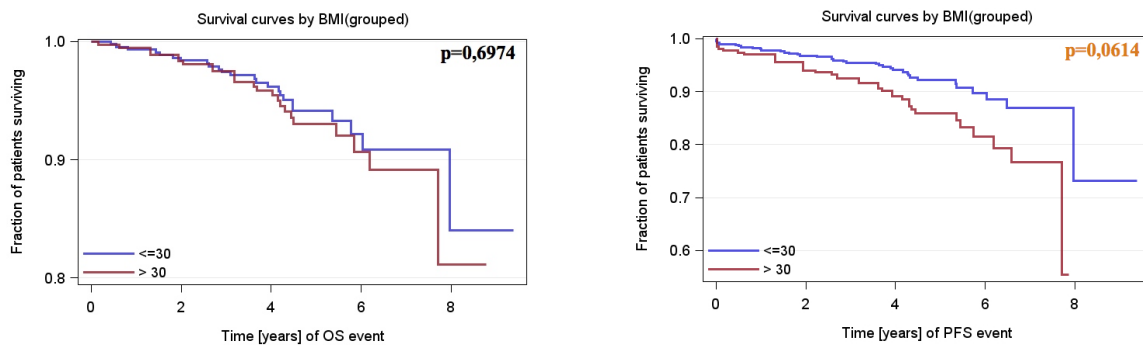
Wie Tabelle 5 zeigt, ergibt die logistische Regression signifikante Zusammenhänge zwischen dem BMI und dem Alter ($p=0,0040$) sowie auch zwischen dem BMI und dem Menopausenstatus ($p=0,0100$) der Patientinnen. Die zugrunde liegenden absoluten Häufigkeiten zeigen außerdem, dass die Patientinnen im Alter von ≤ 60 Jahren tendenziell häufiger einen BMI ≤ 30 haben als die über 60-jährigen. Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen für die Korrelation zwischen dem BMI und dem Menopausenstatus, wonach die prämenopausalen Patientinnen eher einen BMI ≤ 30 aufweisen als die postmenopausalen Frauen. Ein weiteres, wenn auch mit einem p-Wert von 0,0863 nicht signifikantes Ergebnis liefert die logistische Regression für die Korrelation zwischen dem BMI und dem rezidivfreien Überleben (in der Tabelle als „PFS event“ bezeichnet): hier deutet sich an, dass Patientinnen mit einem BMI ≤ 30 seltener Rezidive bekommen als adipöse Patientinnen.

Bei der Untersuchung der Korrelation der Lifestylefaktoren untereinander (vgl. Tabelle 6) ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem BMI und dem Rauchen ($p=0,0333$), dem BMI und der Einnahme von Betablockern ($p<0,0001$) sowie dem BMI und der Einnahme von Metformin ($p=0,0331$). In der untersuchten Patientengruppe haben Raucher häufiger einen BMI ≤ 30 als Nichtraucher. Im Vergleich zu den adipösen Patientinnen mit einem BMI > 30 nehmen die Patientinnen mit einem BMI ≤ 30 seltener Betablocker oder Metformin ein. Mit einem p-Wert von 0,0534 nicht signifikant ist die Korrelation zwischen dem BMI und dem Alkoholkonsum. Ein BMI ≤ 30 scheint jedoch tendenziell mit einem höheren Alkoholkonsum einherzugehen als ein BMI > 30 .

Sowohl die uni- als auch die bivariaten Cox-Regressionsanalysen, in denen mögliche Zusammenhänge zwischen dem BMI und dem Gesamtüberleben (in der Tabelle als „OS event“ bezeichnet) beziehungsweise dem rezidivfreien Überleben untersucht werden, ergeben für den als diskrete Variable mit zwei Merkmalsausprägungen (≤ 30 ; > 30) definierten BMI keine signifikanten Ergebnisse. Für das Gesamtüberleben ergibt sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ein p-Wert von 0,6974 (HR=1,202; 95 %-KI: 0,476–3,037). Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass Patientinnen mit einem BMI ≤ 30 tendenziell ein längeres rezidivfreies Überleben haben als diejenigen mit einem BMI > 30 . Mit einem p-Wert von 0,0614 (HR=1,892; 95 %-KI: 0,970–3,690) ist dieser Zusammenhang jedoch nicht signifikant (vgl. Abbildung 3).

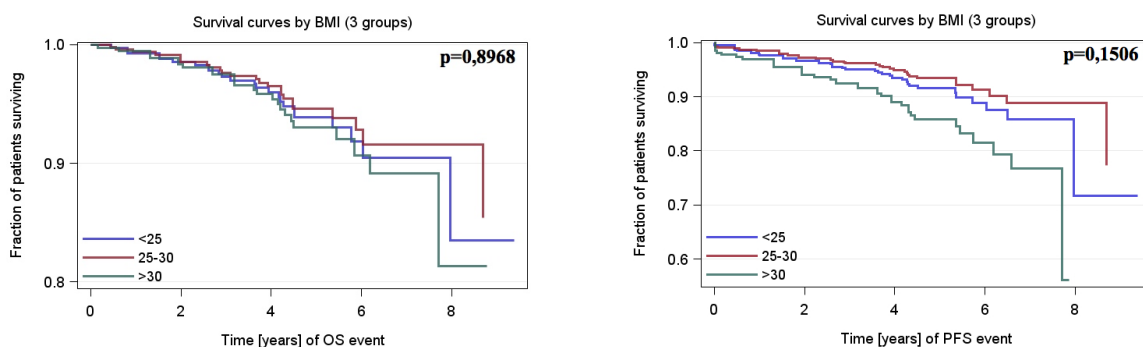
Für den Lifestylefaktor BMI wurden zusätzlich Cox-Regressionen mit einem in drei Untergruppen (< 25 ; ≥ 25 , aber ≤ 30 ; > 30) klassifizierten BMI durchgeführt. Diese zeigen zwar keine signifikanten Ergebnisse, es deutet sich jedoch bei der Betrachtung der nachstehenden Grafiken folgender Effekt an: sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben betreffend scheint die Gruppe der Patientinnen mit einem

Abbildung 3: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom BMI (als diskrete Variable mit zwei Merkmalsausprägungen)



BMI > 25, aber ≤ 30 einen Überlebensvorteil gegenüber den anderen beiden Gruppen zu haben (vgl. Abbildung 4).

Abbildung 4: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom BMI (als diskrete Variable mit drei Merkmalsausprägungen)

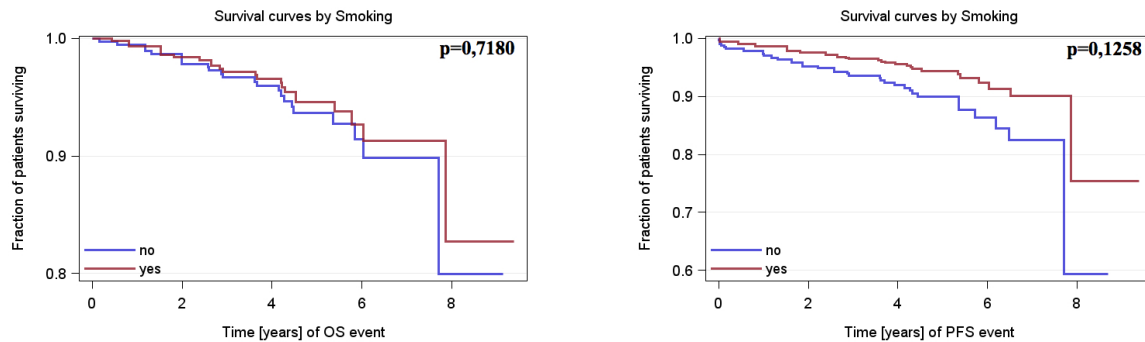


3.3 Rauchen

Für den Lifestylefaktor Rauchen ergeben sich aus den verwendeten logistischen Regressionen signifikante Zusammenhänge mit dem Alter ($p < 0,0001$) und dem Menopausenstatus ($p = 0,0019$) sowie mit den Lifestylefaktoren BMI ($p = 0,0333$), Alkoholkonsum ($p = 0,0001$) und Einnahme von Betablockern ($p = 0,0009$). Aus den erhobenen Daten lassen sich über den Nachweis der Existenz eines statistischen Zusammenhang zwischen den genannten Variablen hinaus insbesondere folgende Schlüsse ableiten (vgl. dazu auch Tabellen 5 und 6): Die über 60-jährigen Patientinnen sind häufiger Nichtraucher als die jüngeren Patientinnen. Passend dazu ergibt sich aus der Korrelation zwischen dem Nikotinkonsum und dem Menopausenstatus, dass die Nichtraucher häufiger postmenopausal sind. Hinsichtlich der Korrelationen mit den oben erwähnten anderen Lifestylefaktoren haben Raucher, wie bereits in Kapitel 3.2 erläutert, außerdem häufiger einen $BMI \leq 30$ als Nichtraucher. Nichtraucher hingegen trinken seltener Alkohol, nehmen aber häufiger Betablocker ein als Raucher.

Die univariaten Überlebenszeitanalysen zeigen sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens ($p=0,7180$; HR=0,849; 95 %-KI: 0,349–2,067) als auch des rezidivfreien Überlebens ($p=0,1258$; HR=0,541; 95 %-KI: 0,246–1,188) keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern (vgl. Abbildung 5). Gleiches gilt für die bivariaten Überlebenszeitanalysen.

Abbildung 5: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Rauchen



3.4 Alkoholkonsum

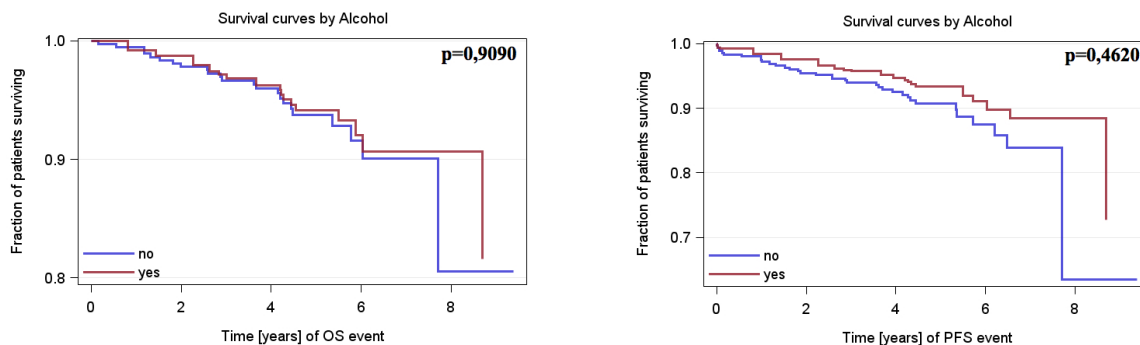
In Bezug auf den Lifestylefaktor Alkoholkonsum geht aus Tabelle 5 hervor, dass keine signifikanten Zusammenhänge mit anderen erhobenen klinischen Parametern bestehen. Aus den logistischen Regressionen der Lifestylefaktoren untereinander (vgl. Tabelle 6) ergibt sich die in Kapitel 3.3 bereits beschriebene signifikante Korrelation zwischen dem Alkoholkonsum und dem Rauchen ($p=0,0001$) sowie die damit verbundene Erkenntnis, dass Nichtraucher im Vergleich zu Rauchern häufiger keinen Alkohol trinken. Bezüglich des Alkoholkonsums und des BMI zeigt sich, wie bereits in Kapitel 3.2 dargelegt, ein nicht signifikanter Zusammenhang ($p=0,0533$). Ein höherer Alkoholkonsum scheint dabei jedoch tendenziell mit einem $BMI \leq 30$ verbunden zu sein.

Aus den univariaten Überlebenszeitanalysen gehen in Bezug auf den Lifestylefaktor Alkoholkonsum sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens ($p=0,9090$; HR=0,939; 95 %-KI: 0,318–2,773) als auch des rezidivfreien Überlebens ($p=0,4620$; HR=0,701; 95 %-KI: 0,271–1,808) keine signifikanten Resultate hervor (vgl. Abbildung 6). Gleiches gilt für die bivariaten Überlebenszeitanalysen.

3.5 Allergien

Signifikante Ergebnisse der logistischen Regressionen zeigen sich für den Lifestylefaktor Allergien ausschließlich in Bezug auf zwei der erhobenen klinischen Daten (vgl. Tabelle 5): so korreliert das Bestehen von Allergien sowohl mit dem Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa ($p=0,0266$) als auch mit dem HER2-Status ($p=0,0233$). Da-

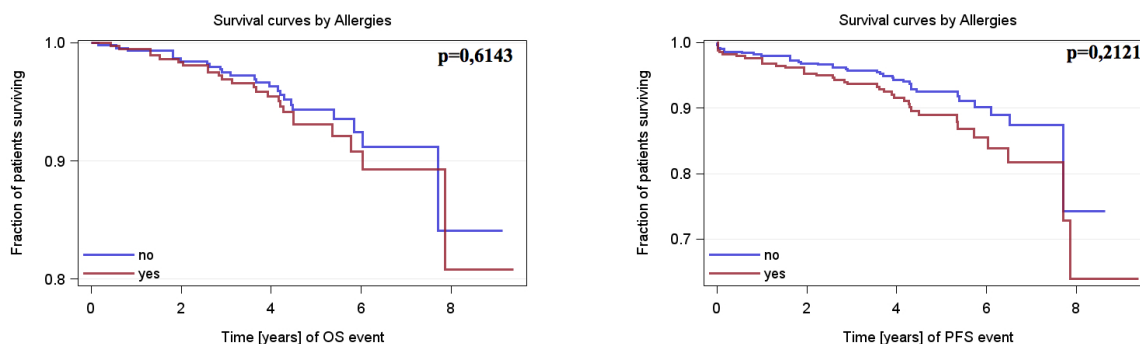
Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum



bei tritt bei Patientinnen ohne bekannte Allergien seltener eine Lymphangiosis carcinomatosa auf als bei denjenigen Patientinnen, die bekannte Allergien in der Anamnese aufweisen. Außerdem haben die Frauen mit bekannten Allergien häufiger einen negativen HER2-Status.

Sowohl die logistischen Regressionen zur Analyse von Korrelationen der Lifestylefaktoren untereinander (vgl. Tabelle 6) als auch die univariaten Überlebenszeitanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens ($p=0,6143$; HR=1,229; 95 %-KI: 0,552–2,738) und des rezidivfreien Überlebens ($p=0,2121$; HR=1,504; 95 %-KI: 0,792–2,854) liefern für den Lifestylefaktor Allergien keine signifikanten Ergebnisse (vgl. Abbildung 7).

Abbildung 7: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von dem Auftreten von Allergien

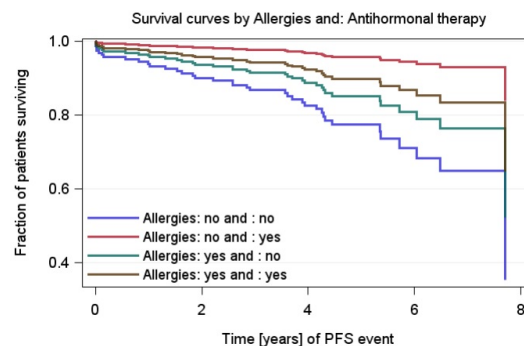


Auch die bivariaten Cox-Regressionsanalysen offenbaren im Zusammenhang mit dem Auftreten von Allergien sowie anderen Lifestylefaktoren beziehungsweise klinischen Parametern keine signifikanten Resultate.

In Bezug auf das rezidivfreie Überleben jedoch ergeben sich aus den bivariaten Cox-Regressionen folgende signifikanten Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Auftreten von Allergien und dem Erhalt einer antihormonellen Therapie: Für diejenigen Patientinnen, die keine bekannten Allergien aufweisen, zeigt sich, dass der Erhalt einer antihormonellen Therapie mit einem signifikant längeren rezidivfreien Überleben verbun-

den ist ($p=0,0003$; $HR=0,170$; 95 %-KI: 0,065–0,443). Innerhalb der Gruppe derjenigen, die eine antihormonelle Therapie erhalten, haben diejenigen, die keine bekannten Allergien aufweisen, ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben als diejenigen mit bekannten Allergien ($p=0,0375$; $HR=2,463$; 95 %-KI: 1,054–5,757). Aus der dazugehörigen Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 8) geht hervor, dass diejenigen, die keine bekannten Allergien aufweisen und eine antihormonelle Therapie bekommen haben, am längsten rezidivfrei überleben. Für die Gruppe der Patientinnen mit den Merkmalen „keine bekannten Allergien“ und „keine antihormonelle Therapie“ ist das rezidivfreie Überleben am kürzesten.

Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von dem Auftreten von Allergien und dem Erhalt einer antihormonellen Therapie

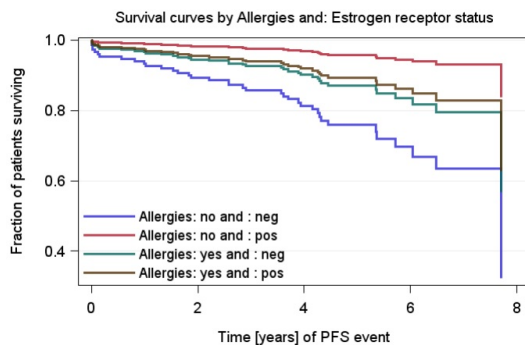


Weitere signifikante Ergebnisse zeigen sich für das rezidivfreie Überleben im Zusammenhang mit dem Auftreten von Allergien und dem Östrogenrezeptorstatus: In der Gruppe derjenigen, die keine bekannten Allergien aufweisen, wirkt sich ein positiver Östrogenrezeptorstatus signifikant positiv auf das rezidivfreie Überleben aus ($p=0,0002$; $HR=0,157$; 95 %-KI: 0,060–0,410). Auch geht aus den Analysen hervor, dass innerhalb der Gruppe der Östrogenrezeptorpositiven diejenigen ohne bekannte Allergien ein längeres rezidivfreies Überleben haben ($p=0,0255$; $HR=2,608$; 95 %-KI: 1,125–6,046). Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 9) zeigt, dass die Gruppe derjenigen, die keine bekannten Allergien aufweisen und östrogenrezeptorpositiv sind, das längste rezidivfreie Überleben haben. Das kürzeste rezidivfreie Überleben hat die Gruppe derjenigen, die keine bekannten Allergien haben und östrogenrezeptornegativ sind.

3.6 Einnahme von Betablockern

Die durchgeführten logistischen Regressionsanalysen wie auch die Überlebenszeitanalysen liefern für den Lifestylefaktor Einnahme von Betablockern mit Abstand die meisten signifikanten Ergebnisse. Wie Tabelle 5 zeigt, liegen in Bezug auf diesen Lifestylefaktor signifikante Zusammenhänge mit dem Alter ($p=0,0008$), dem Menopausensta-

Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von dem Auftreten von Allergien und dem Östrogenrezeptorstatus



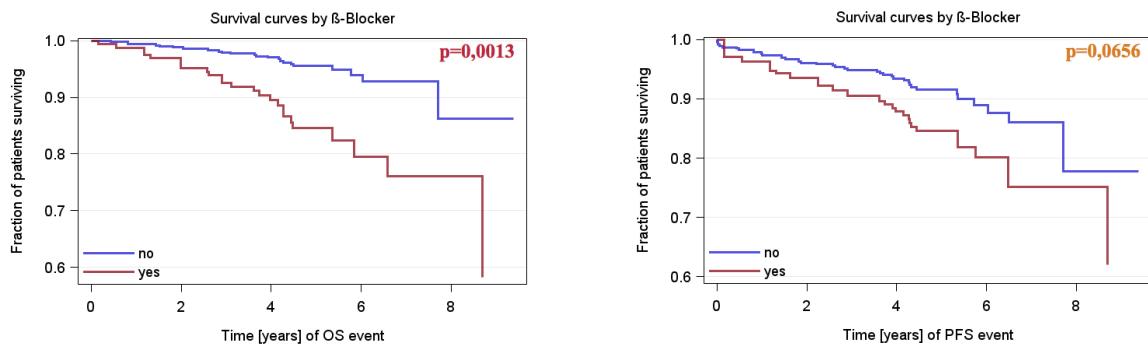
tus ($p=0,0077$) und den aufgetretenen Todesfällen ($p=0,0061$) vor. Es zeigt sich, dass die Patientinnen mit einem Alter von ≤ 60 Jahren seltener Betablocker einnehmen als die über 60-jährigen, wozu passt, dass die Frauen, die keine Betablocker einnehmen, eher prämenopausal sind. Bei Patientinnen, die keine Betablocker einnehmen, treten insgesamt seltener Todesfälle auf als bei denjenigen, die Betablocker einnehmen. Für die Korrelation zwischen der Einnahme von Betablockern und dem N-Stadium ergibt sich mit einem p-Wert von 0,0565 keine Signifikanz, es deutet sich hier jedoch an, dass sich Patientinnen, die keine Betablocker einnehmen, bei der Erstdiagnose tendenziell häufiger im Stadium N0 befinden als die Patientinnen, die unter Betablockertherapie stehen.

Bei der Analyse der Korrelation zwischen der Einnahme von Betablockern und den anderen untersuchten Lifestylefaktoren (vgl. Tabelle 6) ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Betablockern und dem BMI ($p<0,0001$) sowie dem Rauchen ($p=0,0009$). Wie bereits in den Kapiteln 3.2 und 3.3 geschildert, nehmen Patientinnen mit einem BMI ≤ 30 seltener Betablocker ein als diejenigen mit einem BMI > 30 , und Nichtraucher nehmen häufiger Betablocker ein als Raucher.

Die mit einer univariaten Cox-Regression erstellte Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 10), die die Einnahme von Betablockern bezogen auf das Gesamtüberleben darstellt, zeigt deutlich, dass Patientinnen, die keine Betablocker einnehmen, ein besseres Gesamtüberleben haben als Patientinnen, die unter Betablockertherapie stehen ($p=0,0013$; HR=3,676; 95 %-KI: 1,659–8,143). Einen gleichgerichteten Effekt der Einnahme von Betablockern legt auch die Überlebenszeitkurve in Bezug auf das rezidivfreie Überleben nahe, auch wenn sich in der zugrundeliegenden Cox-Regression hierfür ein mit 0,0656 nicht signifikanter p-Wert ergibt (HR=1,899; 95 %-KI: 0,959–3,759).

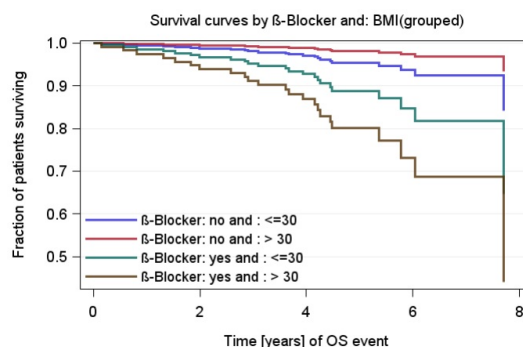
Bei den bivariaten Cox-Regressionsanalysen zeigt sich, dass die Einnahme von Betablockern in einer Vielzahl von Fällen signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert ist. Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Einnahme von

Abbildung 10: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern



Betablockern, dem BMI und dem Gesamtüberleben ergeben sich folgende Resultate: In der Gruppe derjenigen, die einen BMI > 30 haben, geht die Einnahme von Betablockern mit einem signifikant geringeren Gesamtüberleben einher ($p=0,0244$; $HR=11,960$; 95 %-KI: 1,377–103,864). Aus der dazugehörigen Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 11) ergibt sich, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen und einen BMI > 30 haben, am längsten überlebt. Die kürzeste Überlebenszeit ergibt sich für die Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen und einen BMI > 30 haben.

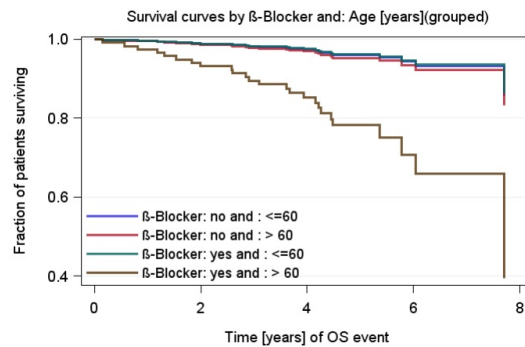
Abbildung 11: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Body-Mass-Index



Hinsichtlich des Einflusses der Einnahme von Betablockern und des Alters der Patientinnen auf das Gesamtüberleben zeigt sich, dass sich innerhalb der Gruppe der über 60-Jährigen die Einnahme von Betablockern signifikant negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt ($p=0,0011$; $HR=5,090$; 95 %-KI: 1,910–13,565). Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 12) macht vor allem deutlich, dass die Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen und über 60 Jahre alt sind, das schlechteste Gesamtüberleben hat.

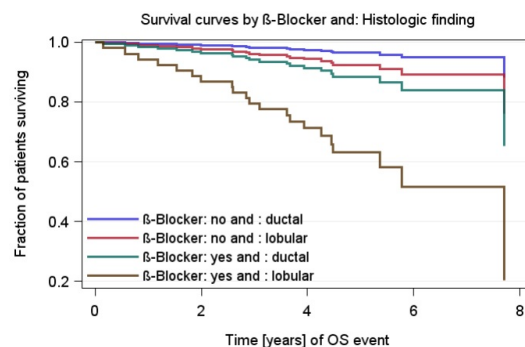
Für den Einfluss der Einnahme von Betablockern und der Histologie auf das Gesamtüberleben liefert die entsprechende bivariate Cox-Regressionsanalyse ebenfalls signifikante Ergebnisse: Innerhalb der Gruppe derjenigen, die ein duktales Mamma-

Abbildung 12: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Alter



karzinom haben, zeigt sich, dass diejenigen, die keine Betablocker einnehmen, ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben, als diejenigen, die Betablocker einnehmen ($p=0,0188$; $HR=3,387$; 95 %-KI: 1,224–9,376). Des Weiteren geht aus den Daten hervor, dass sich die Einnahme von Betablockern auch innerhalb der Gruppe derjenigen mit einem lobulären Mammakarzinom signifikant negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt ($p=0,0453$; $HR=5,796$; 95 %-KI: 1,037–32,378). Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 13) zeigt eindeutig, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen und zudem ein duktales Mammakarzinom haben, das längste Gesamtüberleben aufweisen. Das kürzeste Gesamtüberleben zeigt sich für die Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen und ein lobuläres Mammakarzinom haben.

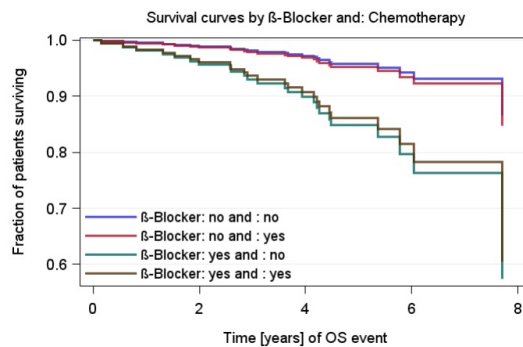
Abbildung 13: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und der Histologie



Weitere signifikante Resultate ergeben sich aus der bivariaten Cox-Regressionsanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens mit den erklärenden Variablen Einnahme von Betablockern und Erhalt einer Chemotherapie: Innerhalb der Gruppe derjenigen, die keine Chemotherapie erhalten, haben diejenigen, die keine Betablocker einnehmen, ein signifikant längeres Gesamtüberleben ($p=0,0347$; $HR=3,825$; 95 %-KI: 1,101–13,286).

Die Einnahme von Betablockern ist aber auch innerhalb der Gruppe derjenigen, die eine Chemotherapie erhalten, mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben verbunden ($p=0,0469$; $HR=3,033$; 95 %-KI: 1,014–9,064). Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 14) macht deutlich, dass diejenigen Patientinnen, die keine Betablocker einnehmen, unabhängig von dem Erhalt einer Chemotherapie das längste Gesamtüberleben zeigen. Ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben zeigt sich für all diejenigen, die Betablocker einnehmen.

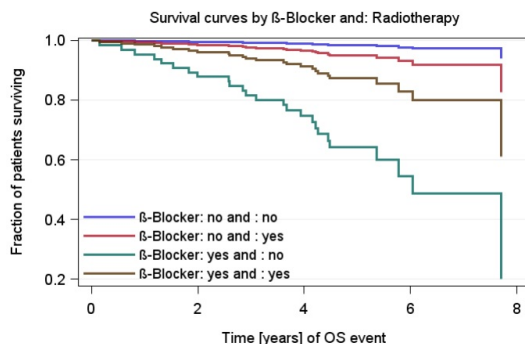
Abbildung 14: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Erhalt einer Chemotherapie



Für den Einfluss der Einnahme von Betablockern und des Erhalts einer Radiotherapie auf das Gesamtüberleben gilt im Prinzip dasselbe, wie zuvor für die Einnahme von Betablockern und den Erhalt einer Chemotherapie beschrieben: Innerhalb der Gruppe derjenigen, die keine Radiotherapie erhalten, weisen diejenigen, die keine Betablocker einnehmen, ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf als diejenigen, die Betablocker einnehmen ($p=0,0051$; $HR=25,756$; 95 %-KI: 2,648–250,550). Außerdem hängt auch für diejenigen Patientinnen, die eine Radiotherapie erhalten, die Einnahme von Betablockern signifikant negativ mit dem Gesamtüberleben zusammen ($p=0,0332$; $HR=2,612$; 95 %-KI: 1,079–6,324). Aus der dazugehörigen Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 15) geht hervor, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen und keine Radiotherapie erhalten, das beste Gesamtüberleben hat. Das schlechteste Gesamtüberleben zeigt die Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen und keine Radiotherapie erhalten.

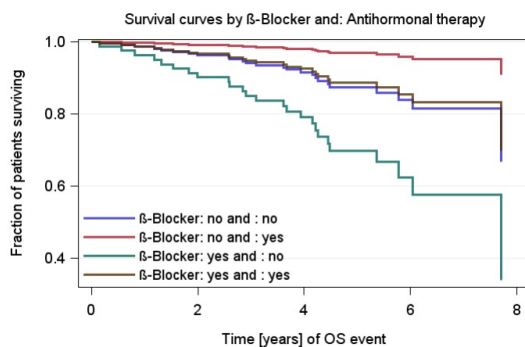
Auch die bivariate Cox-Regressionsanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens mit den erklärenden Variablen Einnahme von Betablockern und Erhalt einer antihormonellen Therapie liefert signifikante Ergebnisse: Innerhalb der Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen, wirkt sich der Erhalt einer antihormonellen Therapie mit einem p-Wert von 0,0077 ($HR=0,235$; 95 %-KI: 0,081–0,682) signifikant positiv auf das Gesamtüberleben aus. Die Einnahme von Betablockern ist außerdem innerhalb der Gruppe derjenigen, die eine antihormonelle Therapie erhalten, mit einem signifikant

Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Erhalt einer Radiotherapie



schlechteren Gesamtüberleben verknüpft ($p=0,0149$; $HR=3,775$; 95 %-KI: 1,296–10,994). Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 16) zeigt, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen und eine antihormonelle Therapie erhalten, das insgesamt längste Gesamtüberleben aufweisen. Das kürzeste Gesamtüberleben hingegen liegt für die Gruppe derjenigen vor, die Betablocker einnehmen und keine antihormonelle Therapie erhalten.

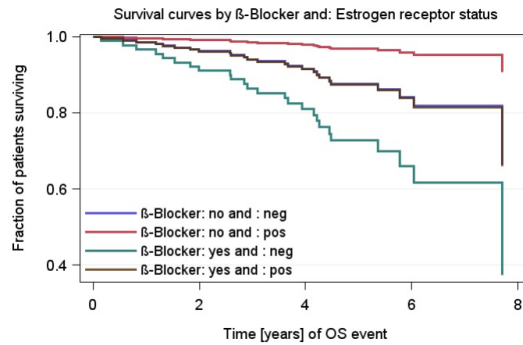
Abbildung 16: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Erhalt einer antihormonellen Therapie



Bezüglich des Einflusses der Einnahme von Betablockern und des Östrogenrezeptorstatus auf das Gesamtüberleben zeigen sich weitere signifikante Ergebnisse: So ergibt sich in der Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen, ein signifikant positiver Einfluss eines positiven Östrogenrezeptorstatus auf das Gesamtüberleben ($p=0,0086$; $HR=0,239$; 95 %-KI: 0,082–0,695). Des Weiteren geht aus den Daten hervor, dass sich in der Gruppe der Östrogenrezeptorpositiven die Einnahme von Betablockern signifikant negativ auf das Gesamtüberleben auswirkt ($p=0,0055$; $HR=4,273$; 95 %-KI: 1,531–11,923). Aus der dazugehörigen Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 17) geht hervor, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen und östrogen-

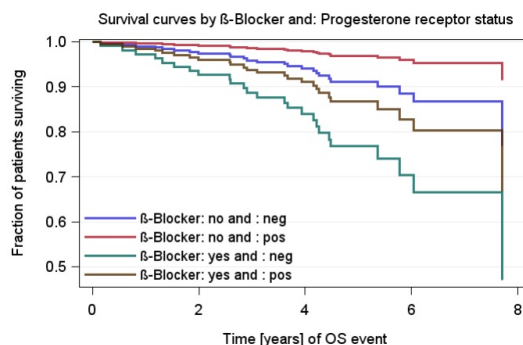
rezeptorpositiv sind, am längsten überlebt. Das kürzeste Gesamtüberleben weist die Gruppe derjenigen auf, die Betablocker einnehmen und östrogenrezeptornegativ sind.

Abbildung 17: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Östrogenrezeptorstatus



Die Daten belegen auch für den Einfluss der Einnahme von Betablockern und des Progesteronrezeptorstatus auf das Gesamtüberleben signifikante Ergebnisse: In der Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen, hat der positive Progesteronrezeptorstatus einen signifikant positiven Effekt auf das Gesamtüberleben ($p=0,0442$; $HR=0,340$; 95 %-KI: 0,119–0,972). Außerdem ist in der Gruppe derjenigen mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus die Einnahme von Betablockern mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben verbunden ($p=0,0051$; $HR=4,513$; 95 %-KI: 1,573–12,943). Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 18) zeigt eindeutig, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen und einen positiven Progesteronrezeptorstatus haben, das längste Gesamtüberleben hat. Das kürzeste Gesamtüberleben zeigt sich für die Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen und einen negativen Progesteronrezeptorstatus aufweisen.

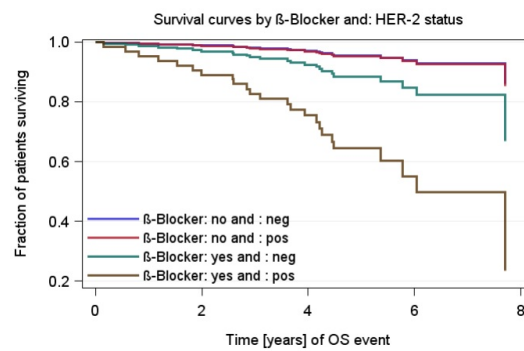
Abbildung 18: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Progesteronrezeptorstatus



Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von Betablockern, dem HER2-

Status und dem Gesamtüberleben ergeben sich ebenfalls signifikante Resultate: Innerhalb der Gruppe derjenigen mit einem negativen HER2-Status zeigt sich ein signifikant negativer Einfluss der Einnahme von Betablockern auf das Gesamtüberleben ($p=0,0419$; $HR=2,645$; 95 %-KI: 1,036–6,749). Gleiches gilt in der Gruppe derjenigen, die einen positiven HER2-Status haben ($p=0,0162$; $HR=9,102$; 95 %-KI: 1,503–55,114). In der dazugehörigen Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 19) zeigt sich, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen, sowohl mit einem positiven als auch einem negativen HER2-Status am längsten überleben. Die schlechteste Prognose haben diejenigen, die sowohl Betablocker einnehmen als auch HER2-positiv sind.

Abbildung 19: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem HER2-Status

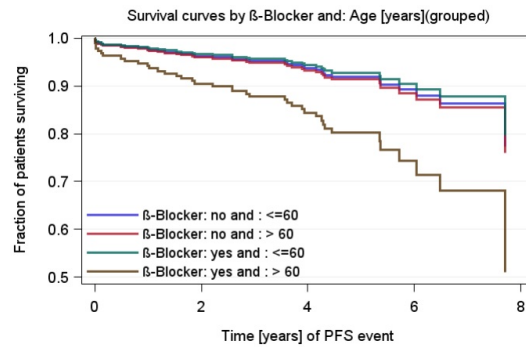


Bezüglich des rezidivfreien Überlebens liefern die bivariaten Cox-Regressionsanalysen signifikante Ergebnisse hinsichtlich des entsprechenden Zusammenhangs mit der Einnahme von Betablockern und dem Alter. Innerhalb der Gruppe der über 60-Jährigen hat die Einnahme von Betablockern einen signifikant negativen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p=0,0346$; $HR=2,448$; 95 %-KI: 1,067–5,615). Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 20) belegt eindeutig, dass die Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen und über 60 Jahre alt sind, das kürzeste rezidivfreie Überleben aufweist. Hinsichtlich des längsten rezidivfreien Überlebens stellt sich die Situation nicht ganz so eindeutig dar, dennoch ist in der Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen und ≤ 60 Jahren alt sind, das insgesamt längste rezidivfreie Überleben zu verzeichnen.

3.7 Einnahme von Metformin

Für den Lifestylefaktor Einnahme von Metformin ergeben sich aus den logistischen Regressionsanalysen signifikante Zusammenhänge mit dem Alter ($p=0,0035$) und dem BMI ($p=0,0332$). Die Patientinnen, die kein Metformin einnehmen, sind tendenziell jünger (≤ 60 Jahre) als diejenigen, die Metformin einnehmen, und haben, wie bereits

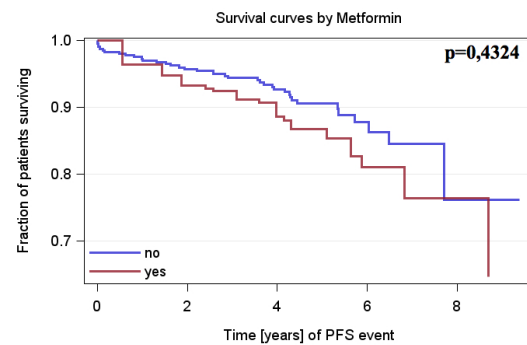
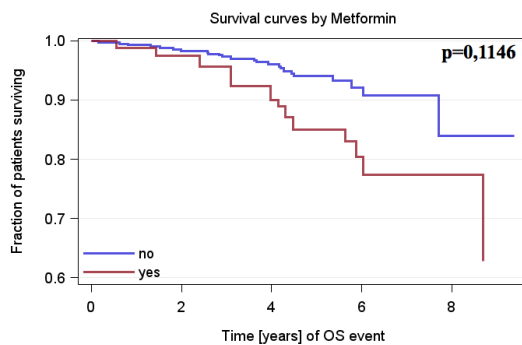
Abbildung 20: Rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Beta-blockern und dem Alter



in Kapitel 3.2 dargestellt, häufiger einen BMI ≤ 30 .

Die univariaten Überlebenszeitanalysen legen nahe, dass die Einnahme von Metformin keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,1146$; HR=2,654; 95 %-KI: 0,790–8,922) und das rezidivfreie Überleben ($p=0,4324$; HR=1,606; 95 %-KI: 0,492–5,237) hat (vgl. Abbildung 21). Gleiches gilt für die bivariaten Cox-Regressionsanalysen.

Abbildung 21: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Metformin



3.8 Hormonersatztherapie

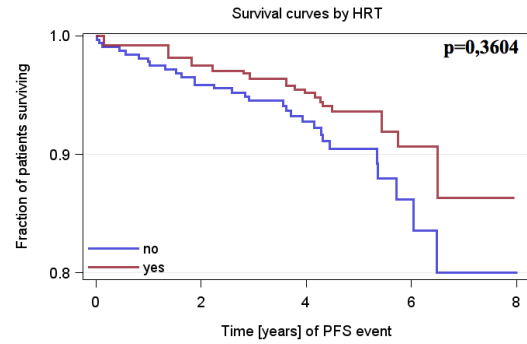
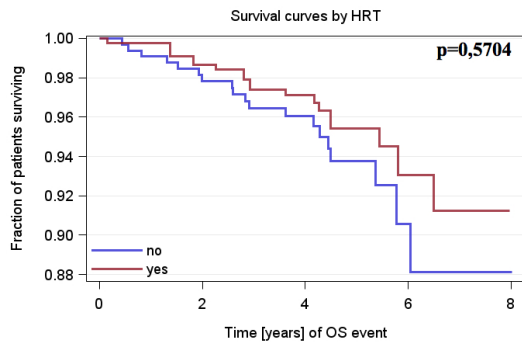
Lediglich zwei signifikante Zusammenhänge zeigen sich bei den durchgeführten logistischen Regressionen zum Lifestylefaktor Hormonersatztherapie: Im Vergleich zu den über 60-jährigen Patientinnen haben die jüngeren Patientinnen (≤ 60 Jahre) häufiger keine Hormonersatztherapie durchgeführt ($p=0,0003$) und Hormonersatzpräparate wurden seltener von prämenopausalen Patientinnen eingenommen als von Patientinnen in einem postmenopausalen Stadium ($p=0,0024$).

Die univariaten Überlebenszeitanalysen ergeben für diesen Lifestylefaktor sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens ($p=0,5704$; HR=0,726; 95 %-KI: 0,241–2,191) als auch

des rezidivfreien Überlebens ($p=0,3604$; $HR=0,658$; 95 %-KI: 0,269–1,612) keine signifikanten Zusammenhänge (vgl. Abbildung 22).

Die bivariaten Cox-Regressionsanalysen liefern ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse.

Abbildung 22: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Hormonersatztherapie



4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, der Frage nachzugehen, ob und wenn ja inwieweit die Lifestylefaktoren BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, Allergien, Einnahme von Betablockern, Einnahme von Metformin und Hormonersatztherapie die Prognose des Mammakarzinoms bei erstdiagnostizierten, nicht neoadjuvant behandelten und bei Diagnosestellung im Stadium M0 befindlichen Patientinnen beeinflussen. Verschiedene andere Studien haben sich bereits mit ähnlichen Fragestellungen auseinandergesetzt, wobei die Ergebnisse der Studien nicht einheitlich waren und an vielen Stellen der Nachweis signifikanter Zusammenhänge noch aussteht (vgl. Kapitel 1.3). Zudem hat bislang noch keine Studie sämtliche Lifestylefaktoren innerhalb einer Patientengruppe untersucht. Diesbezüglich versucht die vorliegende Arbeit einen umfassenderen Überblick zu geben.

Der bislang am häufigsten untersuchte Lifestylefaktor ist der BMI. Die bisherigen zu diesem Lifestylefaktor durchgeführten Studien zeigen, dass für Brustkrebspatientinnen ein BMI größer 30 im Vergleich zu der Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter 25 ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Tod birgt. Ein Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von Lokalrezidiven konnte jedoch nicht gezeigt werden (Ewertz et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit kann die signifikante Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens bei adipösen Patientinnen zwar nicht nachgewiesen werden, die Ergebnisse der durchgeführten Analysen deuten allerdings darauf hin, dass ein BMI kleiner 30 tendenziell mit einem längeren rezidivfreien Überleben verknüpft ist.

In der Literatur existieren zudem Untersuchungen, in denen der BMI noch weiter differenziert wird in < 25 , ≥ 25 , aber ≤ 30 und > 30 . Diese haben gezeigt, dass ein BMI zwischen 25 und 30 mit einer signifikant geringeren Gesamtmortalität verknüpft ist (Flegal et al. 2013). Diese Tatsache gab Anlass dazu, die Überlebenszeitanalysen zusätzlich mit einem in die genannten drei Gruppen unterteilten BMI durchzuführen. In dieser Arbeit führten die Überlebenszeitanalysen mit dem in drei Untergruppen unterteilten BMI (< 25 , ≥ 25 , aber ≤ 30 und > 30) zwar nicht zu signifikanten Ergebnissen, jedoch deutete sich der bei Flegal et al. (2013) beschriebene Effekt, dass leicht übergewichtige Frauen mit einem BMI zwischen 25 und 30 bezüglich der Gesamtmortalität insgesamt die beste Prognose haben, auch hier an.

Der Lifestylefaktor Rauchen hat nach den Untersuchungen dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms. Dieses Resultat passt auch zu den Ergebnissen der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002) und denen von Knight et al. (2009). Dennoch ist damit die Rolle des Rauchens in Bezug auf die Prognose des Mammakarzinoms nicht hinreichend geklärt, denn verschiedene Autoren konnten bereits Einflüsse nachweisen - sowohl negativer (Johnson 2005; Miller et al. 2007; Luo et al. 2011; Kakugawa et al. 2015) als auch positiver Art (Song et al. 2014). Ein Problem, das die gemischten empirischen Ergebnisse möglicherweise zum

Teil erklären kann, stellt sicher die Erfassung der diesbezüglichen Daten in retrospektiven Studien - wie beispielsweise dieser Arbeit - dar. Die für diese Arbeit ausgewerteten Anamnesebögen boten lediglich die Möglichkeit, anzukreuzen, ob die Patientin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose rauchte oder nicht. Nicht erhoben wurde, wie lange und wie viel die Raucherinnen schon rauchten beziehungsweise ob die Nichtraucherinnen vorher jemals geraucht hatten. Für zukünftige Studien auf diesem Gebiet sollten daher detailliertere Angaben zum bisherigen Rauchverhalten erhoben werden.

Sowohl für den Lifestylefaktor Alkoholkonsum als auch für den Lifestylefaktor Allergien und deren Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms konnten in der Literatur bisher keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Auch die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen können keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den genannten Variablen feststellen. Ein grundsätzliches Problem, das sich bei jeder Studie stellt, die den Alkoholkonsum von Patienten zu erfassen versucht und dabei die eigene Aussage des jeweiligen Patienten zugrunde legen muss, liegt darin, dass der Wahrheitsgehalt der Angaben bei einem derart gesellschaftsstrittigen Thema wie dem Alkoholkonsum häufig anzuzweifeln ist.

Das Auftreten von Allergien korreliert nach den Ergebnissen der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen sowohl mit dem Auftreten von Lymphangiosis carcinomatosa als auch mit dem HER2-Status. Allergikerinnen haben demnach häufiger einen negativen HER2-Status und häufiger eine Lymphangiosis carcinomatosa. Die Gründe für diese Zusammenhänge bleiben hier unklar; auch in der Literatur finden sich bislang keine diesbezüglichen Hinweise.

Die bivariaten Cox-Regressionsanalysen liefern für den Zusammenhang zwischen Allergien, einer antihormonellen Therapie und dem rezidivfreien Überleben zwar signifikante Ergebnisse, diese legen aber bei genauerer Betrachtung offen, dass der Effekt des längeren rezidivfreien Überlebens hier eher der antihormonellen Therapie zuzuschreiben ist. In der entsprechenden Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 8) weist die Gruppe derjenigen, die eine antihormonelle Therapie erhalten, das längste rezidivfreie Überleben auf. Die Tatsache, ob eine Patientin bekannte Allergien hat oder nicht, scheint hier eher keine Rolle zu spielen. Selbiges gilt für die Rolle der bekannten Allergien in Zusammenhang mit dem Östrogenrezeptorstatus und dem rezidivfreien Überleben. Auch hier ergeben die bivariaten Cox-Regressionsanalysen signifikante Resultate, jedoch ist der positive Effekt auf das rezidivfreie Überleben auch hier eher dem positiven Östrogenrezeptorstatus (und der damit verbundenen Möglichkeit zur gezielten Therapie) zuzuschreiben, was sich darin widerspiegelt, dass die Gruppe derjenigen, die einen positiven Östrogenrezeptorstatus haben, auch das längste rezidivfreie Überleben hat. Somit lassen auch die in dieser Arbeit durchgeführten bivariaten Überlebenszeitanalysen keine aussagekräftigen Schlüsse in Hinblick auf die Rolle der bekannten Allergien bezüglich der Prognose des Mammakarzinoms zu.

In Bezug auf Allergien könnte eine mögliche Erweiterung, die gegebenenfalls zu differenzierteren Ergebnissen führen könnte, darin bestehen, zwischen den einzelnen Formen der Allergien (Medikamente, Pollen, Tierhaare etc.) zu unterscheiden, um zu überprüfen, ob sich dadurch weitere Zusammenhänge erschließen lassen.

Die beeindruckendsten Ergebnisse in dieser Arbeit liefern die Analysen zum Lifestylefaktor Einnahme von Betablockern. So zeigt sich in der univariaten Cox-Regression, dass Patientinnen, die keine Betablocker einnehmen, ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben als diejenigen, die Betablocker einnehmen. Zwar nicht signifikant, aber von der Richtung des Effekts durchaus passend zum Gesamtüberleben, ist das Ergebnis zum rezidivfreien Überleben: Patientinnen, die keine Betablocker einnehmen, haben tendenziell ein längeres rezidivfreies Überleben als Patientinnen unter Betablockertherapie.

Diese Ergebnisse werden untermauert von den Resultaten der bivariaten Cox-Regressionsanalysen, welche in einer Vielzahl von Fällen einen signifikanten Effekt der Einnahme von Betablockern auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nachweisen können. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigt sich bei gemeinsamer Betrachtung der erklärenden Variablen Einnahme von Betablockern und BMI, dass die Gruppe derjenigen, die keine Betablocker einnehmen, unabhängig vom BMI das beste Gesamtüberleben hat. Interessant ist in dieser Überlebenszeitkurve jedoch auch die Tatsache, dass diejenigen, die keine Betablocker einnehmen und zusätzlich einen BMI > 30 haben, im Vergleich zu denjenigen mit einem BMI ≤ 30 insgesamt länger überleben, worin sich - zumindest in Kombination mit der Nichteinnahme von Betablockern - andeutet, dass in dieser Konstellation ein BMI > 30 tendenziell protektiv wirkt. In Kombination mit der Einnahme von Betablockern hingegen stellt sich eher der gegenteilige Effekt ein.

In Zusammenhang mit dem Alter kann in dieser Arbeit ebenfalls ein negativer Einfluss der Einnahme von Betablockern auf das Gesamtüberleben wie auch auf das rezidivfreie Überleben nachgewiesen werden: Wie in den Abbildungen 12 und 20 dargestellt, hat die Einnahme von Betablockern insbesondere in der Gruppe der über 60-Jährigen einen negativen Einfluss auf das Überleben.

Außerdem scheint die Einnahme von Betablockern in Zusammenhang mit der Histologie einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben zu haben, denn auch in dieser Analyse haben diejenigen, die Betablocker einnehmen, ein schlechteres Gesamtüberleben unabhängig von der Histologie. Außerdem zeigt sich, dass die Prognose des duktales Mammakarzinoms bei gegebener Ausprägung des Merkmals Betablockereinnahme tendenziell besser ist als die des lobulären Mammakarzinoms, was auch dem heutigen Stand der Forschung entspricht.

Weitere signifikante Resultate ergeben sich aus den bivariaten Cox-Regressionsanalysen in Zusammenhang mit der Einnahme von Betablockern und dem Erhalt einer Chemo-

therapie beziehungsweise einer Radiotherapie: in beiden Fällen wird deutlich, dass der entscheidende negative Einfluss auf das Gesamtüberleben auf die Einnahme von Beta-blockern zurückzuführen ist, da die Gruppe derjenigen, die Betablocker einnehmen, in beiden Fällen das kürzeste Gesamtüberleben aufweist (vgl. Abbildungen 14 und 15). Die bivariaten Überlebenszeitanalysen bringen auch in Zusammenhang mit dem Östrogen- beziehungsweise Progesteronrezeptor- beziehungsweise HER2-Status ähnliche Erkenntnisse in Bezug auf die Rolle der Einnahme von Betablockern: In allen drei Fällen haben die Gruppen derjenigen, die keine Betablocker einnehmen, das bessere Gesamtüberleben (vgl. Abbildungen 17, 18 und 19). Zudem bestätigt sich, dass die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus beziehungsweise einem positiven Progesteronrezeptorstatus besser ist als die mit einem negativen Rezeptorstatus, was sicherlich auch hier in Zusammenhang mit den Therapiemöglichkeiten bei positivem Rezeptorstatus zu sehen ist. Im Falle des HER2-Status hat in dieser Konstellation ein negativer HER2-Status die bessere Prognose.

Die bivariate Cox-Regressionsanalyse in Zusammenhang mit dem Erhalt einer antihormonellen Therapie kann einen Einfluss der Einnahme von Betablockern auf das Gesamtüberleben nicht eindeutig belegen. Die dazugehörige Überlebenszeitkurve (vgl. Abbildung 16) lässt eher den Rückschluss zu, dass in diesem Zusammenhang dem Erhalt einer antihormonellen Therapie die bedeutendere Rolle hinsichtlich des Gesamtüberlebens zukommt, denn die Gruppe derjenigen, die eine antihormonelle Therapie erhalten, weisen das längste Gesamtüberleben auf. Doch auch hier deutet sich an, dass die Einnahme von Betablockern eher einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Die zentrale Erkenntnis dieser Arbeit, dass die Einnahme von Betablockern eindeutig mit einem negativen Effekt auf das Gesamtüberleben wie auch auf das rezidivfreie Überleben in Verbindung gebracht werden kann, ist insofern bemerkenswert, als das Resultat insgesamt tendenziell im Gegensatz zu den bisher in der Literatur veröffentlichten Studien steht, die der Einnahme von Betablockern in Bezug auf die Prognose des Mammakarzinoms eher positive Eigenschaften zuschreiben (Powe et al. 2010; Barron et al. 2011; Melhem-Bertrandt et al. 2011; Botteri et al. 2013), scheinen aber dennoch nicht abwegig. Insbesondere dann nicht, wenn man weitere, häufig mit der Einnahme von Betablockern zusammenhängende Faktoren hinzuzieht: Häufig ist diese, wie auch in dieser Arbeit, sowohl mit einem BMI größer 30, einem Alter über 60 Jahren und der Einnahme von Metformin vergesellschaftet. Alle genannten Faktoren gelten erwiesenermaßen als Risikofaktoren für eine Vielzahl an Erkrankungen, darunter auch einige Krebserkrankungen. Zudem deuten diese Faktoren darauf hin, dass bei den betroffenen Patientinnen das sogenannte „metabolische Syndrom“ vorliegt. Hinter dem Begriff „metabolisches Syndrom“, auch als Wohlstandssyndrom bezeichnet, verbergen sich einige Stoffwechselstörungen, die gehäuft in Kombination auftreten: die arterielle Hypertonie, die Dyslipoproteinämie, eine Glukosetoleranzstörung beziehungsweise Diabetes melli-

tus Typ 2 und stammbetonte Adipositas. Alle vier Faktoren gelten als wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren und spielen somit häufig eine entscheidende Rolle hinsichtlich erhöhter Morbidität. Ein hoher BMI, die Einnahme von Betablockern, welche klassischerweise in der Therapie der arteriellen Hypertonie Anwendung finden, sowie die Einnahme von Metformin zur Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2 sind - wie zuvor bereits erwähnt - eindeutige Hinweise auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms und somit mit einem schlechten Gesundheitszustand verbunden, der unabhängig von einer Brustkrebserkrankung sicherlich einen negativen Einfluss auf die Lebenserwartung hat. In diesen Gesamtzusammenhang eingeordnet erscheinen die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse für den Lifestylefaktor Einnahme von Betablockern durchaus plausibel.

Auffällig ist des Weiteren der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Betablockern und dem N-Stadium, der zwar nicht signifikant, aber trotzdem nicht ganz unwahrscheinlich ist: Demnach befinden sich Frauen, die keine Betablocker eingenommen haben, bei der Erstdiagnose tendenziell häufiger im Stadium N0 als Frauen, die Betablocker eingenommen haben. Somit hätten Patientinnen, die keine Betablocker eingenommen haben, das Tumorstadium betreffend eine bessere Ausgangsposition als diejenigen, die Betablocker eingenommen haben.

Die Literatur zu den Forschungsfeldern Einnahme von Metformin und Hormonersatztherapie weist derweil überwiegend auf einen positiven Einfluss dieser beiden Lifestylefaktoren auf die Prognose des Mammakarzinoms hin. So wird eine Metformineinnahme generell, sprich in Bezug auf zahlreiche Krebsformen, mit einer Senkung der Mortalität in Verbindung gebracht, die auch für das Mammakarzinom bestätigt wurde (Alimova et al. 2009; Bo et al. 2012; Fan et al. 2015; Wu et al. 2015; Borgquist et al. 2007; Schuetz et al. 2007; Newcomb et al. 2008; Rosenberg et al. 2008; Reding et al. 2011; Holm et al. 2014). Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Analysen können einen solchen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. Eine Schwäche der erhobenen Daten ist hierbei sicherlich, dass lediglich 22 der Patientinnen Metformin eingenommen haben, was allein aus statistischen Gründen die Möglichkeit, ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten, erschwert.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit einerseits, dass die Frage, inwieweit die Lifestylefaktoren einen Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms haben, auch in dieser Arbeit noch nicht abschließend geklärt werden kann und dieses Thema somit weiterhin ein interessantes Feld für weitere Forschungsprojekte bietet. Andererseits versprechen unter anderem die vorgeschlagenen Erweiterungen und Anpassungen, insbesondere in Bezug auf die Studienmethodik, interessante Ansatzpunkte für zukünftige Studien, um vermutete Zusammenhänge noch sauberer testen zu können und die bisher durchgeführten Analysen noch weiter zu verfeinern.

5 Zusammenfassung

Lifestylefaktoren und deren Einfluss auf diverse Erkrankungen und Erkrankungsverläufe sind derzeit ein wichtiges Thema in unserer Gesellschaft und werden es mit Sicherheit auch in Zukunft bleiben. Ebenfalls von erheblicher gesellschaftlicher Bedeutung ist das Thema Brustkrebs, denn etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens daran. In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit die ausgewählten Lifestylefaktoren die Prognose des Mammakarzinoms beeinflussen. Untersuchungsgrundlage bildete dabei eine umfassende Datenakquise bei 635 erstdiagnostizierten, nicht neoadjuvant therapierten und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im nicht metastasierten Stadium befindlichen Frauen.

Die wichtigsten Ergebnisse werden im Folgenden noch einmal kurz zusammengefasst: Die zentrale Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass zwischen der Einnahme von Betablockern und dem Gesamtüberleben sowie auch dem rezidivfreien Überleben ein signifikanter Zusammenhang besteht. Patientinnen, die keine Betablocker einnehmen, weisen sowohl ein längeres Gesamtüberleben als auch ein längeres rezidivfreies Überleben auf. Ein weiteres, zwar nicht signifikantes, aber dennoch sehr interessantes Ergebnis ist außerdem das Resultat der Analysen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und dem rezidivfreien Überleben: Es zeichnet sich ab, dass die Patientinnen mit einem $\text{BMI} \leq 30$ insgesamt ein längeres rezidivfreies Überleben haben als die Patientinnen, die einen $\text{BMI} > 30$ aufweisen und somit als adipös einzustufen sind. Weitere signifikante Ergebnisse zeigen sich in den durchgeführten Überlebenszeitanalysen, die am ehesten eine direkte Aussage hinsichtlich der Prognose des Mammakarzinoms zulassen, nicht.

Allerdings ergeben sich einige signifikante Zusammenhänge, die einen zumindest indirekten Einfluss auf die Prognose haben könnten beziehungsweise die Erstellung einer Art Profil dieser Frauen ermöglichen. Die Einnahme von Betablockern sowie auch ein BMI oberhalb von 30, die einen negativen Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms haben, sind häufig bei Patientinnen in einem Alter über 60 Jahren, die sich in einem postmenopausalen Stadium befinden, festzustellen. Gleichzeitig sind diese Frauen häufiger Nichtraucher, trinken seltener Alkohol, nehmen häufiger Metformin ein und haben häufiger eine Hormonersatztherapie durchgeführt.

Insgesamt ist festzuhalten, dass in dieser Arbeit einige signifikante Einflüsse der Lifestylefaktoren auf die Prognose des Mammakarzinoms nachgewiesen werden konnten. Dennoch konnte die Fragestellung, inwieweit die Lifestylefaktoren Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms haben, auch in dieser Arbeit sicherlich noch nicht abschließend geklärt werden, sodass sich hier noch zahlreiche Anknüpfungspunkte für weitere Forschungsarbeiten bieten.

Literaturverzeichnis

- [1] Alimova, I.N., Liu, B., Fan, Z., Edgerton, S.M., Dillon, T., Lind, S.E., Thor, A.D. (2009): Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle*. 8, 909–915.
- [2] Allen, N.E., Beral, V., Casabonne, D., Kan, S.W., Reeves, G.K., Brown, A., Green, J. (2009): Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*. 101, 296–305.
- [3] Barron, T.I., Connolly, R.M., Sharp, L., Bennett, K., Visvanathan, K. (2011): Beta blockers and breast cancer mortality: A population-based study. *J Clin Oncol*. 29, 2635–2644.
- [4] Berstein, L., Boyarkina, M., Tsyrlina, E., Turkevich, E., Semiglazov, V. (2011): More favorable progesterone receptor phenotype of breast cancer in diabetics treated with metformin. *Med Oncol*. 28, 1260–1263.
- [5] Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H., dos Santos-Silva, I., Leon, D.A., Smeeth, L. (2014): Body-mass index and risk of 22 specific cancers: A population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 384, 755–765.
- [6] Bo, S., Ciccone, G., Rosato, R., Villois, P., Appendino, G., Ghigo, E., Grassi, G. (2012): Cancer mortality reduction and metformin: A retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 14, 23–29.
- [7] Bodmer, M., Meier, C., Krähenbühl, S., Jick, S.S., Meier, C.R. (2010): Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care*. 33, 1304–1308.
- [8] Borgquist, S., Anagnostaki, L., Jirström, K., Landberg, G., Manjer, J. (2007): Breast tumours following combined hormone replacement therapy express favourable prognostic factors. *Int J Cancer*. 120, 2202–2207.
- [9] Bosco, J.L.F., Antonsen, S., Sørensen, H.T., Pedersen, L., Lash, T.L. (2011): Metformin and incident breast cancer among diabetic women: A population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 20, 101–111.
- [10] Botteri, E., Munzone, E., Rotmensz, N., Cipolla, C., De Giorgi, V., Santillo, B., Zanelotti, A., Adamoli, L., Colleoni, M., Viale, G., Goldhirsch, A., Gandini, S. (2013): Therapeutic effect of β -blockers in triple-negative breast cancer postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 140, 567–575.

- [11] Chen, Y., Wang, L., Chen, F., Wu, B., Xiong, B. (2016): Efficacy, safety and administration timing of trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 11, 1721–1733.
- [12] Chlebowski, R.T., McTiernan, A., Wactawski-Wende, J., Manson, J.E., Aragaki, A.K., Rohan, T., Ipp, E., Kaklamani, V.G., Vitolins, M., Wallace, R., Gunter, M., Phillips, L.S., Strickler, H., Margolis, K., Euhus, D.M. (2012): Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 30, 2844–2852.
- [13] Col, N., Ochs, L., Springmann, V., Aragaki, A., Chlebowski, R. (2012): Metformin and breast cancer risk: A meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat.* 135, 639–646.
- [14] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002): Alcohol, tobacco and breast cancer – Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *Br J Cancer.* 87, 1234–1245.
- [15] Dahabreh, I.J., Linardou, H., Siannis, F., Fountzilias, G., Murray, S. (2008): Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 13, 620–630.
- [16] Deutsche Gesellschaft für Lebensstilmedizin (2018): Homepage der DGLM; <http://lebensstilmedizin.org/> [Stand: 16.02.2018].
- [17] Deutsche Krebsgesellschaft (2014): Krebsfrüherkennungsuntersuchungen für Frauen; <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/vorsorge-und-frueherkennung/krebsfrueherkennungsuntersuchungen-fuer-frauen.html> [Stand: 16.02.2018].
- [18] Deutsches Krebsforschungszentrum (2013): Pressemitteilung Nr. 21 vom 27.03.2013 – Brustkrebsrisiko: Gene und Umwelt wirken gemeinsam; <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/dkfz-pm-13-21-Brustkrebsrisiko-Gene-und-Umwelt-wirken-gemeinsam.php> [Stand: 16.02.2018].
- [19] Dorgan, J.F., Baer, D.J., Albert, P.S., Judd, J.T., Brown, E.D., Corle, D.K., Campbell, W.S., Hartman, T.J., Tejpar, A.A., Clevidence, B.A., Giffen, C.A., Chandler, D.W., Stanczyk, F.Z., Taylor, P.R. (2001): Serum hormones and the alcohol–breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 93, 710–715.

- [20] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2011): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 378, 1707–1716.
- [21] Ewertz, M., Jensen, M.B., Gunnarsdóttir, K., Højris, I., Jakobsen, E.H., Nielsen, D., Stenbygaard, L.E., Tange, U.B., Cold, S. (2011): Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 29, 25–31.
- [22] Fan, C., Wang, Y., Liu, Z., Sun, Y., Wang, X., Wei, G., Wei, J. (2015): Metformin exerts anticancer effects through the inhibition of the sonic hedgehog signaling pathway in breast cancer. *Int J Mol Med*. 36, 204–214.
- [23] Flegal, K.M., Kit, B.K., Orpana, H., Graubard, B. (2013): Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 309, 71–82.
- [24] Ganz, P., Habel, L., Weltzien, E., Caan, B., Cole, S. (2011): Examining the influence of beta blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: Results from the LACE cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 129, 549–556.
- [25] Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2018): Glossareintrag zum Thema Rauchen; <http://www.gbe-bund.de/glossar/Rauchen.html> [Stand: 16.02.2018].
- [26] Gianni, L., Dafni, U., Gelber, R., Azambuja, E., Muehlbauer, S., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Baselga, J., Jackisch, C., Cameron, D., Mano, M., Pedrini, J., Veronesi, A., Mendiola, C., Pluzanska, A., Semiglazov, V., Vrdoljak, E., Eckart, M., Shen, Z., Skiadopoulou, G., Procter, M., Pritchard, K., Piccart-Gebhart, M., Bell, R. (2011): Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 12, 236–244.
- [27] Gøtzsche, P.C., Jørgensen, K.J. (2013): Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, Online-Publikation; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub5/full> [Stand: 16.02.2018].
- [28] Haag, P., Hanhart, N., Müller, M. (2014): *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis 2014/15*. 7. Aufl. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- [29] Hedderson, M.M., Malone, K.E., Daling, J.R., White, E. (2003): Allergy and risk of breast cancer among young women (United States). *Cancer Causes Control*. 14, 619–626.

- [30] Herold, G. und Mitarbeiter (2012): *Innere Medizin 2012*. Köln: Gerd Herold.
- [31] Holm, M., Olsen, A., Kroman, N., Tjønneland, A. (2014): Lifestyle influences on the association between pre-diagnostic hormone replacement therapy and breast cancer prognosis – Results from the Danish ‘Diet, Cancer and Health’ prospective cohort. *Maturitas*. 79, 442–448.
- [32] Johnson, K.C. (2005): Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 117, 619–628.
- [33] Kakugawa, Y., Kawai, M., Nishino, Y., Fukamachi, K., Ishida, T., Ohuchi, N., Minami, Y. (2015): Smoking and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women: A prospective cohort study. *Cancer Sci*. 106, 1066–1074.
- [34] Kaufmann, M., Hortobagyi, G.N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P., Blohmer, J.U., Eiermann, W., Jackesz, R., Jonat, W., Lebeau, A., Loibl, S., Miller, W., Seeber, S., Semiglazov, V., Smith, R., Souchon, R., Stearns, V., Untch, M., von Minckwitz, G. (2006): Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol*. 24, 1940–1949.
- [35] Kaufmann, M., von Minckwitz, G., Smith, R., Valero, V., Gianni, L., Eiermann, W., Howell, A., Costa, S.D., Beuzebec, P., Untch, M., Blohmer, J.U., Sinn, H.P., Sittek, R., Souchon, R., Tulusan, A.H., Volm, T., Senn, H.J. (2003): International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol*. 21, 2600–2608.
- [36] Key, J., Hodgson, S., Omar, R., Jensen, T., Thompson, S., Boobis, A., Davies, D., Elliott, P. (2006): Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control*. 17, 759–770.
- [37] Kiechle, M. (2011): *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl. München: Elsevier GmbH.
- [38] Knight, J.A., Bernstein, L., Largent, J., Capanu, M., Begg, C.B., Mellekjær, L., Lynch, C.F., Malone, K.E., Reiner, A.S., Liang, X., Haile, R.W., Boice, J.D., Group, W.S.C., Bernstein, J.L. (2009): Alcohol intake and cigarette smoking and risk of a contralateral breast cancer: The women’s environmental cancer and radiation epidemiology study. *Am J Epidemiol*. 169, 962–968.
- [39] Langen, U., Schmitz, R., Steppuhn, H. (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 56, 698–706.

- [40] Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012.
- [41] Li, C.I., Daling, J.R., Porter, P.L., Tang, M.T.C., Malone, K.E. (2009): Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 27, 5312–5318.
- [42] Luo, J., Margolis, K.L., Wactawski-Wende, J., Horn, K., Messina, C., Stefanick, M.L., Tindle, H.A., Tong, E., Rohan, T.E. (2011): Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: A prospective cohort study. *BMJ.* 342, 536–536.
- [43] Melhem-Bertrandt, A., Chavez-MacGregor, M., Lei, X., Brown, E.N., Lee, R.T., Meric-Bernstam, F., Sood, A.K., Conzen, S.D., Hortobagyi, G.N., Gonzalez-Angulo, A.M. (2011): Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 29, 2645–2652.
- [44] Miller, M.D., Marty, M.A., Broadwin, R., Johnson, K.C., Salmon, A.G., Winder, B., Steinmaus, C. (2007): The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: A review by the California Environmental Protection Agency. *Prev Med.* 44, 93–106.
- [45] Newcomb, P.A., Egan, K.M., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff, L., Baron, J.A., Hampton, J.M., Stampfer, M.J., Willett, W.C. (2008): Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 17, 864–871.
- [46] Newcomb, P.A., Kampman, E., Trentham-Dietz, A., Egan, K.M., Titus, L.J., Baron, J.A., Hampton, J.M., Passarelli, M.N., Willett, W.C. (2013): Alcohol consumption before and after breast cancer diagnosis: Associations with survival from breast cancer, cardiovascular disease, and other causes. *J Clin Oncol.* 31, 1939–1946.
- [47] Pan, H., Gray, R.G., on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2014): Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol. (2014 ASCO Annual Meeting Abstracts).* 32, 503–503.

- [48] Powe, D.G., Voss, M.J., Zänker, K.S., Habashy, H.O., Green, A.R., Ellis, I.O., Entschladen, F. (2010): Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget*. 1, 628–638.
- [49] Pérez Piñero, C., Bruzzone, A., Sarappa, M., Castillo, L., Lüthy, I. (2012): Involvement of α_2 - and β_2 -adrenoceptors on breast cancer cell proliferation and tumour growth regulation. *Br J Pharmacol*. 166, 721–736.
- [50] Reding, K., Doody, D., McTiernan, A., Hsu, L., Davis, S., Daling, J., Porter, P., Malone, K. (2011): Age-related variation in the relationship between menopausal hormone therapy and the risk of dying from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 126, 749–761.
- [51] Robert Koch-Institut (2014): Übersichtsseite „Gesundheit A-Z, Allgemeines zum Thema Alkoholkonsum“ der Homepage des Robert Koch-Instituts; https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/A/Alkoholkonsum/Inhalt/alkoholkonsum_inhalt.html [Stand: 16.02.2018].
- [52] Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017): *Krebs in Deutschland 2013/2014*. 11. Ausg. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- [53] Romond, E.H., Perez, E.A., Bryant, J., Suman, V.J., Geyer, C.E.J., Davidson, N.E., Tan-Chiu, E., Martino, S., Paik, S., Kaufman, P.A., Swain, S.M., Pisansky, T.M., Fehrenbacher, L., Kutteh, L.A., Vogel, V.G., Visscher, D.W., Yothers, G., Jenkins, R.B., Brown, A.M., Dakhil, S.R., Mamounas, E.P., Lingle, W.L., Klein, P.M., Ingle, J.N., Wolmark, N. (2005): Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 353, 1673–1684.
- [54] Rosenberg, L., Czene, K., Hall, P. (2009): Obesity and poor breast cancer prognosis: An illusion because of hormone replacement therapy? *Br J Cancer*. 100, 1486–1491.
- [55] Rosenberg, L., Granath, F., Dickman, P., Einarsdottir, K., Wedren, S., Persson, I., Hall, P. (2008): Menopausal hormone therapy in relation to breast cancer characteristics and prognosis: A cohort study. *Breast Cancer Res*. 10, R78.
- [56] Schuetz, F., Diel, I.J., Poeschel, M., von Holst, T., Solomayer, E.F., Lange, S., Sinn, P., Bastert, G., Sohn, C. (2007): Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 196, 342.e1–342.e9.

- [57] Sendur, M.A.N., Aksoy, S., Yaman, S., Arik, Z., Altundag, K. (2012): Can all beta blockers improve the breast cancer survival? *Breast*. 21, 107–108.
- [58] Singletary, K.W., Gapstur, S.M. (2001): Alcohol and breast cancer: Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 286, 2143–2151.
- [59] Skaaby, T., Husemoen, L.L.N., Thuesen, B.H., Hammer-Helmich, L., Linneberg, A. (2014): Atopy and cause-specific mortality. *Clin Exp Allergy*. 44, 1361–1370.
- [60] Soffer, D., Shi, J., Chung, J., Schottinger, J.E., Wallner, L.P., Chlebowski, R.T., Lentz, S.E., Haque, R. (2015): Metformin and breast and gynecological cancer risk among women with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 3, Online-Publikation; <http://drc.bmj.com/content/3/1/e000049.full.pdf> [Stand: 16.02.2018].
- [61] Song, X., Pukkala, E., Dyba, T., Tuomilehto, J., Moltchanov, V., Männistö, S., Jousilahti, P., Qiao, Q. (2014): Body mass index and cancer incidence: The FIN-RISK study. *Eur J Epidemiol*. 29, 477–487.
- [62] Sørensen, G.V., Ganz, P.A., Cole, S.W., Pedersen, L.A., Sørensen, H.T., Cronin-Fenton, D.P., Garne, J.P., Christiansen, P.M., Lash, T.L., Ahern, T.P. (2013): Use of β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: A Danish nationwide prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 31, 2265–2272.
- [63] Statistisches Bundesamt (2014a): Pressemitteilung Nr. 386 vom 05.11.2014: Jeder zweite Erwachsene in Deutschland hat Übergewicht; https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2014/11/PD14_386_239.html [Stand: 16.02.2018].
- [64] Statistisches Bundesamt (2014b): *Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit – Rauchgewohnheiten der Bevölkerung*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- [65] Statistisches Bundesamt (2014c): Pressemitteilung „Zahl der Woche“ vom 24.06.2014: 14 551 Tote durch Alkoholkonsum – fast viermal so viele wie durch Verkehrsunfälle; https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2014/PD14_026_p002.html [Stand: 16.02.2018].
- [66] Talbot-Smith, A., Fritschi, L., Divitini, M.L., Mallon, D.F.J., Knuiman, M.W. (2003): Allergy, atopy, and cancer: A prospective study of the 1981 Busselton cohort. *Am J Epidemiol*. 157, 606–612.
- [67] Tamaki, K., Tamaki, N., Terukina, S., Kamada, Y., Uehara, K., Arakaki, M., Miyashita, M., Ishida, T., McNamara, K.M., Ohuchi, N., Sasano, H. (2014): The

correlation between body mass index and breast cancer risk or estrogen receptor status in Okinawan women. *Tohoku J Exp Med.* 234, 169–174.

- [68] Telschow, C. (2014): Arzneimittelverbrauch – Herz-Kreislauf-Medikamente liegen an erster Stelle. *G+G Wissenschaft.* 14, 5–5.
- [69] Vojtechova, P., Martin, R. (2009): The association of atopic diseases with breast, prostate, and colorectal cancers: A meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 20, 1091–1105.
- [70] Wang, H., Rothenbacher, D., Löw, M., Stegmaier, C., Brenner, H., Diepgen, T.L. (2006): Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Cancer.* 119, 695–701.
- [71] World Health Organization (2014): *Global status report on alcohol and health 2014*. Genf: World Health Organization.
- [72] World Health Organization (2017): Fact sheet „Tobacco“, updated May 2017; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> [Stand: 16.02.2018].
- [73] World Health Organization (2018): Global database on body mass index – BMI classification; http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html [Stand: 16.02.2018].
- [74] Wu, L., Zhu, J., Prokop, L.J., Murad, M.H. (2015): Pharmacologic therapy of diabetes and overall cancer risk and mortality: A meta-analysis of 265 studies. *Sci Rep.* 5, 1–10.

Abbildungsverzeichnis

1	Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014	7
2	Gesamter Alkoholkonsum pro Kopf (≥ 15 Jahre) im Jahr 2010	19
3	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom BMI (als diskrete Variable mit zwei Merkmalsausprägungen) .	34
4	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom BMI (als diskrete Variable mit drei Merkmalsausprägungen) .	34
5	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Rauchen	35
6	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum	36
7	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von dem Auftreten von Allergien	36
8	Rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von dem Auftreten von Allergien und dem Erhalt einer antihormonellen Therapie	37
9	Rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von dem Auftreten von Allergien und dem Östrogenrezeptorstatus	38
10	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern	39
11	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Body-Mass-Index	39
12	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Alter	40
13	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und der Histologie	40
14	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Erhalt einer Chemotherapie	41
15	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Erhalt einer Radiotherapie	42
16	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Erhalt einer antihormonellen Therapie	42
17	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Östrogenrezeptorstatus	43
18	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Progesteronrezeptorstatus	43
19	Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem HER2-Status	44

20	Rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Betablockern und dem Alter	45
21	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Einnahme von Metformin	45
22	Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Hormonersatztherapie	46

Tabellenverzeichnis

1	UICC-Stadieneinteilung	11
2	TNM-Klassifikation nach den aktuellen S3-Leitlinien 2012	12
3	Internationale BMI-Klassifizierung für Erwachsene nach WHO	17
4	Klinische Patientendaten	28
5	Analyse der klinischen Daten und Lifestylefaktoren	30
6	Analyse der Lifestylefaktoren	32

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Adenosinmonophosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
CA 15-3	Cancer-Antigen 15-3
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CISH	Chromogen-in-situ-Hybridisierung
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGLM	Deutsche Gesellschaft für Lebensstilmedizin
DHEA	Dehydroepiandrosteron
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazardratio
HRT	Hormonersatztherapie
ISH	In-situ-Hybridisierung
KI	Konfidenzintervall
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian target of rapamycin
OS	Gesamtüberleben
PFS	Rezidivfreies Überleben
PR	Progesteronrezeptor
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen wichtigen Personen meinen besonderen Dank aussprechen, da ohne deren Unterstützung diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre: Mein Dank gilt zunächst meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Bahriye Aktas für die Überlassung des Themas, die anregenden fachlichen Diskussionen und die gesamte Betreuung dieser Arbeit. Auch auf ihre freundliche Hilfe konnte ich stets zählen.

Ich danke Frau Prof. Dr. rer. nat. Sabine Kasimir-Bauer, die mir zu jeder Zeit beratend zur Seite stand und meine Arbeit durch ihre konstruktive Kritik und umfassende Erfahrung bereichert hat. Außerdem bin ich dem gesamten Team des wissenschaftlichen Labors der Frauenklinik zu Dank verpflichtet. Dort wurde ich nicht nur herzlich aufgenommen, sondern insbesondere in der Zeit der Datenakquise bei allen Fragen und Problemen unterstützt.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Stephan Weber von ACOMED statistik für die statistische Datenauswertung sowie den freundlichen Kontakt und die stets umgehende Beantwortung von Rückfragen bedanken.

Ganz besonderen Dank schulde ich jedoch meinen Freunden und meiner Familie, die mir immer wieder die nötige Energie zum Durchhalten gaben und deren Rückhalt in allen Lebenslagen für mich unverzichtbar war. Namentlich zu nennen sind an dieser Stelle vor allem meine Eltern Marita und Helmut, die mir die Türen zu meinem beruflichen Werdegang überhaupt erst öffneten und mich auf meinem gesamten bisherigen Lebensweg liebevoll begleiteten und mir stets beistanden.

Ein ganz, ganz großes Dankeschön geht an meinen Ehemann Gerrit, der immer für mich da war, mich stets zum Weitermachen motivierte und der mit mir zusammen ausnahmslos alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit meisterte. Ich bin unsagbar froh, jemanden wie ihn an meiner Seite zu wissen.

Auch meiner Tochter Lina möchte ich danken, da sie nicht nur viel Geduld aufbringen und mich häufig entbehren musste, sondern mir durch ihre unvergleichbare Art und Liebe immer wieder neue Kraft gab.

Zu guter Letzt möchte ich meinen kleinen Sohn Jonas nicht unerwähnt lassen, der es mir zwar nicht immer leicht gemacht hat, diese Arbeit zu einem guten Ende zu führen, dafür aber mein Leben jeden Tag aufs Neue ungemein bereichert.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.