



Studie: Kohlenhydrate und Wiederauftreten von Brustkrebs

Referenz Emond JA, Pierce JP, Natarajan L, et al. Risiko eines erneuten Auftretens von Brustkrebs im Zusammenhang mit der Kohlenhydrataufnahme und der Gewebeexpression des IGF1-Rezeptors. Krebs-Epidemiol-Biomarker Vorher. 2014;23(7):1273-1279. Epub 22. April 2014. Design Verschachtelte Fallkontrollstudie zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen der Expression des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1-Rezeptors (IGF-1R) des Primärtumors, Veränderungen der Kohlenhydrataufnahme nach der Diagnose und dem Wiederauftreten von Brustkrebs Teilnehmer Daten von 265 postmenopausalen Frauen mit der Diagnose eines erneuten Auftretens von Brustkrebs wurden aus der Women's Healthy Eating and Living (WHEL)-Studie extrahiert. Die Kontrollen stammten ebenfalls aus der WHEL-Studie und wurden nach Alter, Stadium des Primärtumors (I-III) und Zeit …



Referenz

Emond JA, Pierce JP, Natarajan L, et al. Risiko eines erneuten

Auftretens von Brustkrebs im Zusammenhang mit der Kohlenhydrataufnahme und der Gewebeexpression des IGF1-Rezeptors. *Krebs-Epidemiol-Biomarker Vorher*. 2014;23(7):1273-1279. Epub 22. April 2014.

Design

Verschachtelte Fallkontrollstudie zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen der Expression des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1-Rezeptors (IGF-1R) des Primärtumors, Veränderungen der Kohlenhydrataufnahme nach der Diagnose und dem Wiederauftreten von Brustkrebs

Teilnehmer

Daten von 265 postmenopausalen Frauen mit der Diagnose eines erneuten Auftretens von Brustkrebs wurden aus der Women's Healthy Eating and Living (WHEL)-Studie extrahiert. Die Kontrollen stammten ebenfalls aus der WHEL-Studie und wurden nach Alter, Stadium des Primärtumors (I-III) und Zeit von der Diagnose bis zur Aufnahme in die Studie abgeglichen. Es wurden 91 Fälle mit 174 Kontrollen abgeglichen. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre, der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei 28,7 kg/m², und die Mehrheit der Teilnehmer hatte Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Tamoxifen erhalten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 7,3 Jahre ab Beginn der WHEL-Studie.

Zielparameter

Die IGF-1R-Expression auf dem Primärtumor erhielt eine Bewertung von 0 bis 3, basierend auf der Gesamtmembranfärbung und der Intensität der IGF-1-Rezeptoren. Jeder Ausdruck (1-3) wurde als „positiv“ für IGF-1R angesehen, und diejenigen mit einem Wert von 0 wurden als negativ angesehen. Veränderungen des Kohlenhydratverbrauchs im Vergleich zum Ausgangswert im

ersten Jahr wurden in drei Kategorien eingeteilt: verringert (22,2 g/Tag). Um eine aussagekräftige statistische Aussagekraft für die Analyse zu bewahren, wurden die Gruppen mit stabiler und erhöhter Aufnahme in einer Gruppe zusammengefasst.

Wichtigste Erkenntnisse

Die Anzahl der Primärtumoren bei Frauen variierte je nach ethnischer Zugehörigkeit, wobei nicht-hispanische Weiße eine geringere IGF-1R-Expressionsrate aufwiesen (47,5 %) als Hispanoamerikaner (57,9 %) und Afroamerikaner (91,7 %). Der Unterschied zwischen den ethnischen Gruppen erreichte statistische Signifikanz ($P=0,074$). IGF-1R-Positivität, ohne Berücksichtigung der Kohlenhydrataufnahme, war mit einem höheren Risiko eines erneuten Auftretens verbunden (Hazard Ratio). [HR]: 1,7; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 1,2-2,5). In der Gruppe mit IGF-1R-positiven Tumoren hatten diejenigen mit stabiler oder steigender Kohlenhydrataufnahme ein doppelt so hohes Risiko eines erneuten Auftretens (HR: 2,0; 95 %-KI: 1,3–5,0) im Vergleich zu denen in dieser Gruppe, die eine verringerte Kohlenhydrataufnahme hatten. Der Effekt einer stabilen oder erhöhten Kohlenhydrataufnahme war bei Frauen mit IGF-1R-Positivität (HR: 5,5; 95 %-KI: 1,8–16,3) deutlich höher als bei Frauen mit Rezeptornegativ. Diese Variation des Wiederauftretens bei erhöhter/stabiler Kohlenhydrataufnahme zwischen denen mit IGF-1R-positiven Tumoren und denen mit negativen Tumoren erreichte eine grenzwertige Signifikanz ($P=0,11$).

Kommentar

Dies ist die erste Studie, die untersucht, ob Ernährungsumstellungen nach der Diagnose das Wiederauftreten im Verhältnis zu den Expressionsniveaus von IGF-1R auf dem ursprünglichen Tumor beeinflussen. Die WHEL-Studie, aus der diese Fälle und Kontrollen stammen, war als prospektive Interventionsstudie konzipiert. Der Hälfte der WHEL-

Teilnehmer wurde eine Diät mit hohem Obst-, Gemüse- und Ballaststoffgehalt und niedrigem Gesamtfettgehalt zugewiesen, und der anderen Hälfte wurde einfach ein gedrucktes Exemplar der Ernährungsrichtlinien des US-Landwirtschaftsministeriums ausgehändigt. Die Studie ergab, dass es keinen Unterschied in den Rezidivraten zwischen den beiden Gruppen gab.¹ Die aktuelle Studie legt nahe, dass die Auswirkungen von Ernährungsumstellungen durch Besonderheiten der Tumorbiologie beeinflusst werden können.

Das Interessante an dieser speziellen Studie ist, dass es sich um eine sehr geringfügige Reduzierung der Kohlenhydrataufnahme handelte, die einen messbaren Einfluss auf das Risiko hatte.

Das Konzept, dass die IGF-1R-Expression eine schlechtere Prognose bei Brustkrebs mit sich bringt, ist nicht neu.²⁻⁴ IGF-1 ist ein bekanntes Mitogen und kann allein oder zusammen mit Insulin, einem weiteren genau definierten Wachstumsförderer, auf Zellen wirken. Das Interessante an dieser speziellen Studie ist, dass bereits eine sehr geringfügige Reduzierung der Kohlenhydrataufnahme (26 g/Tag oder mehr) einen messbaren Einfluss auf das Risiko hatte. Die durchschnittliche Kohlenhydrataufnahme aller Teilnehmer betrug zu Beginn 243 g/Tag, sodass bereits eine Reduzierung um etwas mehr als 10 % zu signifikanten Unterschieden in der Wiederholung führte. Es ist wichtig zu beachten, dass die Wirkung der Kohlenhydratrestriktion zwar in der IGF-1R-positiven Gruppe im Vergleich zur IGF-1R-negativen Gruppe am deutlichsten war, alle Frauen jedoch tendenziell von einer verringerten Kohlenhydrataufnahme profitierten.

IGF-1 bindet an seinen Rezeptor IGF-1R, und dieser bindet an

einen anderen IGF-1R oder einen Insulinrezeptor, um zelluläre Signale auszulösen, die an Proliferation, Antiapoptose, Proangiogenese und Migration beteiligt sind.⁵ Die einfachste Erklärung für ein erhöhtes Risiko eines erneuten Auftretens bei Personen mit erhöhter Kohlenhydrataufnahme ist, dass eine höhere Kohlenhydratzufuhr dazu führt, dass mehr Insulin und IGF-1 zirkulieren, die an ihre jeweiligen Rezeptoren binden und die zellulären Veränderungen induzieren, die zum Wachstum führen. Dies allein ist eine ausreichende Erklärung für die in dieser Studie beobachteten erhöhten Rezidivraten. Es ist jedoch auch möglich, dass etwas Heimtückischeres vor sich geht.

Studien deuten darauf hin, dass die durch die IGF-1R-Aktivierung hervorgerufenen intrazellulären Veränderungen die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen können. Beispielsweise wird bei den meisten Frauen mit Brustkrebs eine Bestrahlung eingesetzt, um das Risiko eines Lokalrezidivs zu verringern. Eine Überexpression von IGF-1R ist mit einer Resistenz gegenüber den zytotoxischen Wirkungen der Strahlung verbunden.⁶ Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die IGF-1R-Aktivierung die Zytotoxizität von Chemotherapie und monoklonalen Antikörpern wie Trastuzumab (Herceptin) verringert.^{7,8} Schließlich gibt es Hinweise darauf, dass die Aktivierung des IGF-1R-Signalwegs auf Östrogenrezeptor-positiven Zellen zur endokrinresistenten Erkrankung beitragen kann, die sich bei einer Untergruppe dieser Frauen entwickelt.⁹ Einige oder alle dieser Störungen der zytotoxischen Wirkung adjuvanter Behandlungen können zu einem höheren Risiko eines erneuten Auftretens bei Patienten mit höheren IGF-1R-Konzentrationen in ihren Tumoren beitragen.

Auch hier scheint die Einschränkung der Kohlenhydrataufnahme allen Frauen in der aktuellen Studie Vorteile zu bringen. Obwohl dies statistisch nicht signifikant war, kam es bei Frauen in der

IGF-1R-negativen Gruppe immer noch zu einer Verringerung des Wiederauftretens aufgrund einer verringerten Kohlenhydrataufnahme nach der Diagnose (HR: 0,7) im Vergleich zu den Frauen in dieser Gruppe, die eine stabile/erhöhte Kohlenhydrataufnahme aufwiesen. Kurz gesagt: Es ist eine sinnvolle Maßnahme, die Kohlenhydrate zu reduzieren. Aufgrund der zugrunde liegenden Tumorbilogie werden einige Frauen einen größeren Nutzen daraus ziehen als andere, aber dieser Eingriff birgt grundsätzlich kein Risiko.

Es stellt sich die Frage, ob mehr Einschränkungen besser sind. Aus der aktuellen Studie lässt sich das nicht ableiten, aber Studien, die sich mit Kalorienrestriktion und/oder intermittierendem Fasten befassen, sind auf jeden Fall interessant. Interessanterweise ist zu erwarten, dass eine Kohlenhydratrestriktion Insulin und IGF senkt. Die Daten deuten jedoch darauf hin, dass eine Proteinrestriktion und/oder eine Kalorienrestriktion wirksamer bei der Senkung des zirkulierenden IGF und der Erhöhung seiner Bindungsproteine ist.^{10,11} Daten deuten auch darauf hin, dass intermittierendes Fasten die zytotoxischen Wirkungen von Chemotherapeutika auf Krebszellen verstärken und gleichzeitig normale Zellen erhalten kann.¹² Es gibt auch gute Gründe für eine Kalorieneinschränkung während der Strahlenbehandlung, um die Stimulation von IGF-1R zu verringern und so die Strahlenresistenz zu verringern.¹³

Ein Zufallsbefund in dieser Studie ist die ethnische Diskrepanz in den IGF-1R-Konzentrationen des Tumors. Wie die Autoren anmerken, handelte es sich hierbei um eine kleine Stichprobe, und solche Ergebnisse müssen in größeren Studien validiert werden. Die Auswirkungen sind jedoch faszinierend. Afroamerikanische Frauen haben insgesamt eine schlechtere Prognose als jede andere ethnische Gruppe. Während der

Zugang zu medizinischer Versorgung diese Diskrepanz seit langem beeinflusst und bei Afroamerikanern die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass spätere Krankheitsstadien diagnostiziert werden, legt diese Studie nahe, dass unterschiedliche molekulare Merkmale zu einem aggressiveren Phänotyp führen können. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, die zeigen, dass die Biologie des Tumors bei Menschen afrikanischer Abstammung deutlich aggressiver ist. Natürlich sollten wir als Ärzte diese Erkenntnis für unsere Patienten in der afrikanischen Diaspora im Hinterkopf behalten.

Falls Zweifel an der integralen Rolle der IGF-1R-stimulierten Signalwege bei der Tumorförderung bestehen, gibt es viele pharmazeutische Wirkstoffe in verschiedenen Entwicklungsstadien, die darauf abzielen, ihre Aktivierung zu blockieren.¹³⁻¹⁶ Auch wenn es Jahre dauern wird, bis sich diese Medikamente durchsetzen, können sie doch dazu dienen, unsere Beweggründe für die gezielte Bekämpfung dieses Signalwegs heute zu untermauern.

Diese Studie liefert eine weitere Bestätigung dafür, dass Ernährungsumstellungen einen tiefgreifenden Einfluss auf das Risiko eines erneuten Auftretens von Krebs haben können. Ob Sie Patient oder Praktiker sind, die entscheidende Frage ist nicht „Warum?“ aber warum nicht?“ Zumindest stellt eine Einschränkung der Kohlenhydrataufnahme um 10 % für fast jeden ein durchaus erreichbares Ziel dar.

1. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Einfluss einer Ernährung mit sehr viel Gemüse, Obst und Ballaststoffen sowie wenig Fett auf die Prognose nach der Behandlung

von Brustkrebs: die randomisierte Studie Women's Healthy Eating and Living (WHEL). *JAMA*. 2007;298(3):289-298.

2. Railo MJ, von Smitten K, Pekonen F. Der prognostische Wert des insulinähnlichen Wachstumsfaktors I bei Brustkrebspatientinnen. Ergebnisse einer Folgestudie an 126 Patienten. *Eur J Krebs*. 1994;30(3):307-311.
3. Nielsen TO, Andrews HN, Cheang M, et al. Die Expression des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-I-Rezeptors und des Urokinase-Plasminogenaktivators bei Brustkrebs ist mit einem schlechten Überleben verbunden: Potenzial für eine Intervention mit 17-Allylamino-Geldanamycin. *Krebs Res*. 2004;64(1):286-291.
4. Peiró G, Adrover E, Sánchez-Tejada L, et al. Eine erhöhte mRNA-Expression des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1-Rezeptors sagt ein schlechtes Überleben bei Immunphänotypen von Brustkarzinomen im Frühstadium voraus. *Mod Pathol*. 2010;24(2):201-208.
5. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulinähnlicher Wachstumsfaktor (IGF)-I, IGF-Bindungsprotein-3 und Krebsrisiko: systematische Überprüfung und Meta-Regressionsanalyse. *Lancette*. 2004;363(9418):1346-1353.
6. Turner BC, Haffty BG, Narayanan L, et al. Die Überexpression des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-I-Rezeptors vermittelt zelluläre Strahlenresistenz und das lokale Wiederauftreten von Brustkrebs nach Lumpektomie und Bestrahlung. *Krebs Res*. 1997;57(15):3079-3083.
7. Gooch JL, Van Den Berg CL, Yee D. Der insulinähnliche Wachstumsfaktor (IGF)-I rettet Brustkrebszellen vor dem durch Chemotherapie verursachten Zelltod – proliferative und antiapoptotische Wirkungen. *Behandlung von Brustkrebs*. 1999;56(1):1-10.
8. Lu Y, Zi J *Natl Cancer Inst*. 2001;93(24):1852-1857.
9. Fox EM, Kuba MG, Miller TW, Davies BR, Arteaga CL. Die autokrine IGF-I/Insulinrezeptor-Achse kompensiert die

Hemmung von AKT in ER-positiven Brustkrebszellen mit Resistenz gegen Östrogenmangel. *Brustkrebs Res.* 2013;15(4):R55.

10. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Langfristige Auswirkungen einer Kalorien- oder Proteinrestriktion auf die Serum-IGF-1- und IGFBP-3-Konzentration beim Menschen. *Alternde Zelle.* 2008;7(5):681-687.
11. Longo VD, Fontana L. Kalorienrestriktion und Krebsprävention: Stoffwechsel- und molekulare Mechanismen. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(2):89-98.
12. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, et al. Reduzierte IGF-I-Spiegel vermitteln einen unterschiedlichen Schutz von normalen Zellen und Krebszellen als Reaktion auf das Fasten und verbessern den chemotherapeutischen Index. *Krebs Res.* 2010;70(4):1564-1572.
13. Champ CE, Baserga R, Mishra MV, et al. Nährstoffrestriktion und Strahlentherapie zur Krebsbehandlung: Wenn weniger mehr ist. *Onkologe.* 2013;18(1):97-103.
14. Ma CX, Suman VJ, Goetz M, et al. Eine Phase-I-Studie mit dem IGF-1R-Antikörper Cixutumumab in Kombination mit Temsirolimus bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. *Behandlung von Brustkrebs.* 2013;139(1):145-153.
15. Mahadevan D, Sutton GR, Arteta-Bulos R, et al. Phase-1b-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von R1507, einem monoklonalen Antikörper gegen IGF-1R, in Kombination mit mehreren onkologischen Standardtherapien bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen. *Krebs Chemother Pharmacol.* 2014;73(3):467-473.
16. Rosen LS, Puzanov I, Friberg G, et al. Sicherheit und Pharmakokinetik von Ganitumab (AMG 479) in Kombination mit Sorafenib, Panitumumab, Erlotinib oder Gemcitabin bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. *Klinische Krebsres.* 2012;18(12):3414-3427.

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki