

# MARIEplus-Studie

## Ergebnisse 2014

Als häufigste Krebserkrankung bei Frauen ist Brustkrebs nach wie vor Gegenstand vieler Forschungsprojekte. Eine Reihe von Risikofaktoren, die das Auftreten von Brustkrebs beeinflussen, sind bereits bekannt. Dagegen sind die diagnostischen, klinischen und genetischen Faktoren, die das Wiederauftreten oder das Fortschreiten der Erkrankung beeinflussen, weniger erforscht. Noch weniger Erkenntnisse liegen darüber vor, wie Faktoren des Lebensstils wie Ernährung und körperliche Aktivität und deren Veränderungen nach der Diagnose den Krankheitsverlauf beeinflussen.

Die im Rahmen der MARIEplus-Studie durchgeführten Forschungsprojekte zielen darauf ab, dieses Wissen zu erweitern. Langfristig wollen wir damit dazu beitragen, Brustkrebs besser vorzubeugen und zu behandeln sowie die Nachsorge zu verbessern.

Die erste Nachbefragung (MARIEplus-Studie) basiert auf der MARIE-Studie, an welcher 3813 Brustkrebspatientinnen und 7341 nicht an Brustkrebs erkrankte Frauen im Zeitraum 2002-2005 teilgenommen haben. Im Sommer 2009 befragten wir die Patientinnen der MARIE-Studie erneut. In den Studienregionen Rhein-Neckar-Karlsruhe und Hamburg gaben 2711 Patientinnen in einem telefonischen Interview Auskunft über Änderungen im Lebensstil und über

ein Wiederauftreten von Brustkrebs. **Für die erneute Beteiligung an der MARIEplus-Studie möchten wir allen Teilnehmerinnen herzlich danken!**

In Zusammenarbeit mit den Krebsregistern und den örtlichen Ämtern wurden Informationen zur Sterblichkeit bis Ende 2009 ermittelt. Wie die MARIE-Studie, wurde auch MARIEplus von der **Deutschen Krebshilfe** gefördert.

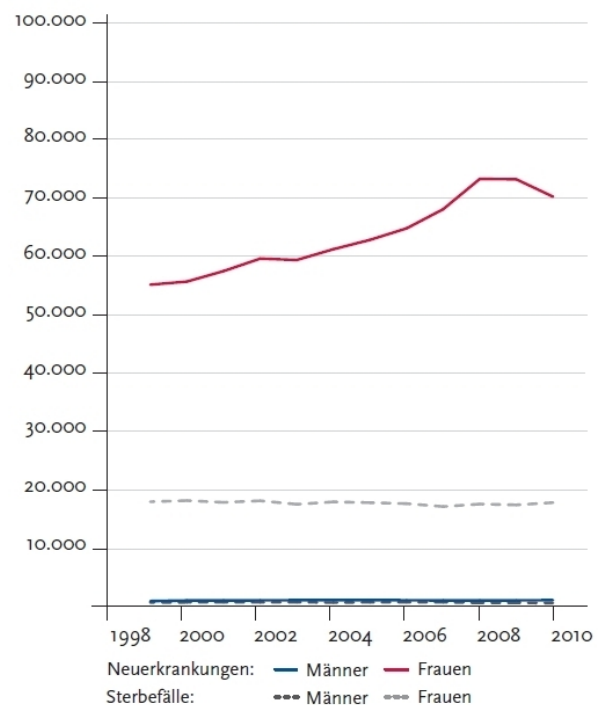
### Allgemeines über Brustkrebs

Mit rund 72.000 Neuerkrankungen jährlich ist der Brustkrebs bei weitem die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, noch vor Darm-, Lungen-, Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkrebs. Nach gegenwärtigen Schätzungen erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs.

Während die Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten immer mehr zunahm, geht die Sterblichkeit seit Mitte

der 1990er Jahre zurück. Dies bedeutet, dass heutzutage zwar mehr Frauen an Brustkrebs erkranken, jedoch weniger Betroffene an der Erkrankung versterben. Mögliche Gründe sind die sich kontinuierlich verbessernden Früherkennungs- und Behandlungsmöglichkeiten. Brustkrebs hat heute sehr gute Heilungschancen. Der Anteil der Patientinnen, die fünf Jahre nach der Diagnose noch am Leben sind, beträgt im Durchschnitt 83% und sogar 98 %, wenn der Tumor bei der Diagnose lokal begrenzt ist.

### Brustkrebs: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 – 2010



Quelle: Robert Koch-Institut, KiD 2013

## Ergebnisse aus MARIEplus

### Ernährung

Für diese Auswertung wurden die Ernährungsgewohnheiten der Patientinnen vor der Diagnose untersucht. Dabei zeigte sich, dass Frauen, die einen gesunden Ernährungsstil pflegten, d.h. regelmäßig viel Gemüse, Früchte, Pflanzenöl, Suppen etc. zu sich nahmen, einen Überlebensvorteil gegenüber den Frauen hatten, die sich eher ungesund ernährten (viel rotes Fleisch, Wurstwaren, Frittiertes etc.). Ähnlich verhält es sich mit Ballaststoffen. Wer sich vor der Diagnose ballaststoffreich ernährte, hatte eine bessere Überlebenschance und der Brustkrebs trat seltener erneut auf.

### Phytoöstrogene

Phytoöstrogene sind Pflanzenstoffe, die strukturelle Ähnlichkeiten zum weiblichen Ge-

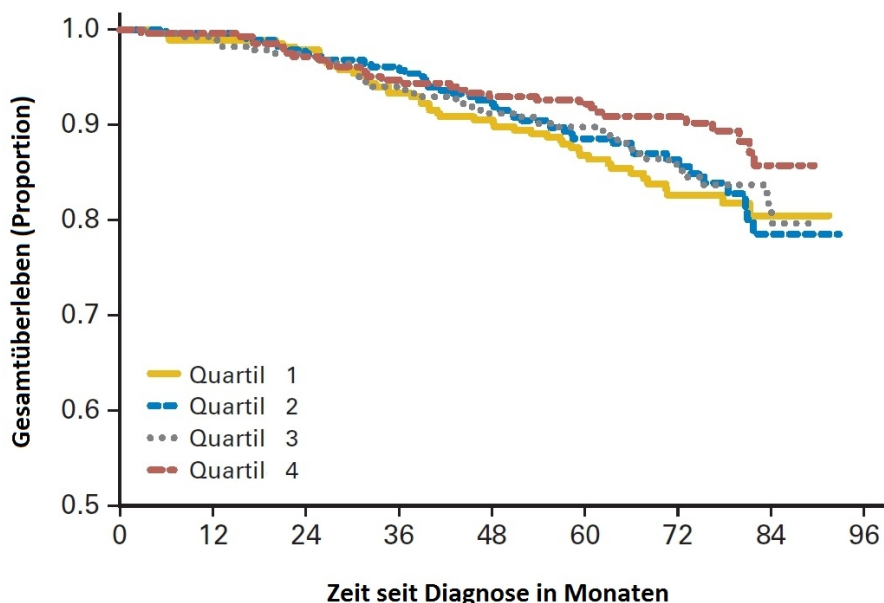
schlechtshormon Östrogen aufweisen. Dadurch können sie die Wirkung von Östrogen im Menschen beeinflussen. In westlichen Ländern wie Deutschland werden Phytoöstrogene hauptsächlich mit Pflanzensamen (Sonnenblumensamen, Leinsamen, Kürbiskerne), Vollkorngetreide und ballaststoffreichen Gemüsesorten aufgenommen. In der MARIEplus-Studie konnten wir zeigen, dass Frauen mit einem hohen Blutspiegel an Enterolakton (eine bestimmte Art von Phytoöstrogen) im Vergleich zu Frauen mit einem niedrigeren Blutspiegel an Enterolakton eine bessere Prognose nach dem Brustkrebs aufwiesen. Dieser Zusammenhang war unabhängig von anderen Faktoren, wie z.B. der Größe des Tumors bei Diagnose, dem Körpergewicht oder der Einnahme von menopausalen Hormon-Präparaten.

### Vitamin D

Vitamin D wird für den Kalziumhaushalt und beim Knochenaufbau benötigt. In den letzten Jahren stellte sich heraus, dass Vitamin D auch krebshemmende Eigenschaften hat, indem es das Zellwachstum und die Zellteilung reguliert. Ein Teil des Vitamin D wird über die Nahrung aufgenommen; den größten Teil bildet der Körper jedoch selbst, und zwar mit Hilfe von Sonnenlicht. In einer Auswertung der Blutproben der MARIE-Studie, die bei der ersten Befragung abgenommen wurden, zeigten Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu nicht erkrankten Studienteilnehmerinnen einen viel niedrigeren Vitamin-D-Spiegel. In der MARIEplus-Studie untersuchten wir den Zusammenhang des Vitamin-D-Spiegels mit dem Krankheitsverlauf. Die Untersuchung ergab, dass bei Patientinnen, die nach der Diagnose einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel

aufwiesen, der Krebs häufiger zurückkehrte und sie insgesamt kürzer überlebten als Patientinnen mit höheren Spiegeln. Dieses Ergebnis wurde nicht von der Größe des ursprünglichen Tumors beeinflusst und war zudem unabhängig davon, ob Lymphknoten betroffen waren oder nicht. Auch Lebensstilfaktoren, etwa ob eine Frau zum Zeitpunkt der Diagnose Raucherin war oder Hormone gegen Wechseljahresbeschwerden einnahm, spielten dabei keine Rolle.

**Gesamtüberlebenskurven für Brustkrebspatientinnen mit hohen Enterolaktionspiegeln (rote Linie) bis niedrigen Enterolaktionspiegeln (gelbe Linie) in der MARIEplus-Studie**



## Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität (wie z.B. Laufen oder Fahrradfahren) wirkte sich bei den Patientinnen in unserer Studie positiv auf den Krankheitsverlauf aus. Frauen, die vor der Diagnose sportlich inaktiv waren, hatten schlechtere Überlebenschancen. Sportlich

aktive Patientinnen überlebten länger.

Ein Großteil der Frauen verringerte ihre sportliche Aktivität nach der Diagnose bzw. während der Therapie. Besonders traf dies auf Patientinnen zu, die eine Chemo- oder Strahlentherapie bekamen. Aufgrund des positiven Einflusses von sportlicher Betätigung, ist es wichtig und empfehlenswert, dass Patientinnen trotz ihrer Erkrankung nach Möglichkeit aktiv bleiben. Beispielsweise kann eine Teilnahme an Rehabilitationsprogrammen dazu beitragen, dass körperliche Aktivität in individuell angepasster Intensität gefördert und während bzw. nach der Therapie fortgesetzt wird.

Ein häufiges und schwerwiegendes Krankheitsbild, das durch körperliche Aktivität beeinflusst werden kann, ist die bei Krebskranken vorkommende sogenannte Fatigue (frz. für Müdigkeit). Dieses Krankheitsbild äußert sich körperlich durch Energielosigkeit und Abgeschlagenheit, seelisch durch Motivations-

und Interessenverlust und geistig durch Konzentrations- und Gedächtnisschwierigkeiten. Häufig wird die Fatigue von Patientinnen als diejenige Nebenwirkung der Therapie empfunden, die am schwerwiegendsten die Lebensqualität beeinträchtigt. Besonders betroffen sind Patien-

tem ein niedrigem Bildungsniveau. Dagegen wurde eine anhaltende Gedächtnisschwäche und Konzentrationsverlust in Verbindung mit der Einnahme von Aromatasehemmern beobachtet. Neben diesen Faktoren sind als wichtige allgemeine Faktoren für ein langes Fortbestehen der Fatigue

### Häufigste sportliche Aktivitäten im Verlauf von Brustkrebsdiagnose und Therapie, untersucht bei 1.067 Patientinnen der MARIEplus-Studie

	Vor der Diagnose <sup>a</sup> n (%)	Während der Therapie <sup>b</sup> n (%)	Ein Jahr nach Operation n (%)
Gymnastik/Rückengymnastik/Stretching	323 (30.3)	85 (8.0)	203 (19.0)
Schwimmen	218 (20.4)	38 (3.6)	124 (11.6)
Schnelles Gehen/Nordic Walking	86 (8.1)	36 (3.4)	105 (9.8)
Sportliches Fahrradfahren/Ergometer	60 (5.6)	18 (1.7)	47 (4.4)
Tennis, Badminton	63 (5.9)	11 (1.0)	23 (2.2)
Wandern	83 (7.8)	5 (0.5)	12 (1.1)
Work out im Fitness-Studio	53 (5.0)	3 (0.3)	21 (2.0)

<sup>a</sup>entspricht dem Zeitraum zwischen dem 50. Geburtstag und der Diagnose  
<sup>b</sup>bei Patienten die keine Chemo-/Strahlentherapie erhielten: Zeitraum 3 Monate nach Operation

tinnen, die eine Chemotherapie oder eine Strahlentherapie bekamen. Allerdings wurden Unterschiede in der Intensität und dem Verlauf des Krankheitsbildes beobachtet.

In unserer Studie untersuchten wir Gründe für diese Unterschiede. Dabei bestätigten wir den Befund, dass eine Chemo- oder Strahlentherapie den größten Einfluss auf die Entstehung einer Fatigue während der Therapiephase hat. Jedoch waren die Chemo- oder Strahlentherapie nicht für das Fortbestehen der Fatigue Monate oder gar Jahre nach der Therapie verantwortlich. Eine chronische körperliche Fatigue steht vor allem im Zusammenhang mit Faktoren wie körperliche Inaktivität und Übergewicht, aber auch mit

Depressionen, Schmerzen und psychische Beschwerden zu nennen, die bereits häufig vor der Brustkrebsdiagnose bestanden hatten.

Bei Patientinnen, die während der Therapie eine gewisse körperliche Aktivität aufrechterhalten hatten, dauerte die Fatigue nach Therapieende seltener an.

## Rauchen und Alkoholkonsum

Rauchen wirkt sich negativ auf das allgemeine Überleben der Brustkrebspatientinnen aus. Im Vergleich zu Frauen, die nie geraucht hatten, war die Sterblichkeit unter den Raucherinnen und ehemaligen Raucherinnen höher. Dies war nicht auf Brustkrebs zurückzuführen. Für die erhöhte Sterblichkeit spielten die Anzahl der Zigaretten pro

Tag und die Jahre, in denen geraucht wurde, eine Rolle. Bereits der Konsum von fünf Zigaretten mehr pro Tag geht mit einer Erhöhung der Sterblichkeit einher. Auch ehemalige Raucher, die ihre letzte Zigarette vor weniger als 10 Jahren geraucht hatten, zeigten ein schlechteres Überleben als Niemalsraucher. Das Sterberisiko gleicht sich jedoch nach mehr als 10 Jahren Abstinenz wieder dem der Niemalsraucher an.

Deshalb ist es auch nach einer Brustkrebsdiagnose angeraten, das Rauchen einzustellen, um die Lebenserwartung zu verbessern.

Auch der Konsum von größeren Alkoholmengen (mehr als 12g/Tag, entspricht etwas mehr als einem Glas Wein pro Tag) war mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.

### Strahlenempfindlichkeit

Wir hatten 414 Patientinnen, die eine Bestrahlung, aber keine Chemotherapie erhalten hatten, zu ihrem Gesundheitszustand befragt und von einer Studienärztin untersuchen lassen. Das Ziel war es, genetische Einflussfaktoren für eine Strahlenempfindlichkeit zu identifizieren.

Manche Patientinnen reagieren mit Haut- und/oder Gewebeveränderungen auf die Strahlentherapie. Von den meisten befragten Patientinnen wurde die Bestrahlung relativ gut vertragen (siehe Abbildung: „keine“ oder „Grad 1“ Nebenwirkungen).

Eine Bestrahlung führt zur Bildung von Substanzen („oxidativer Stress“), die unter anderem Schäden an der Erbsubstanz

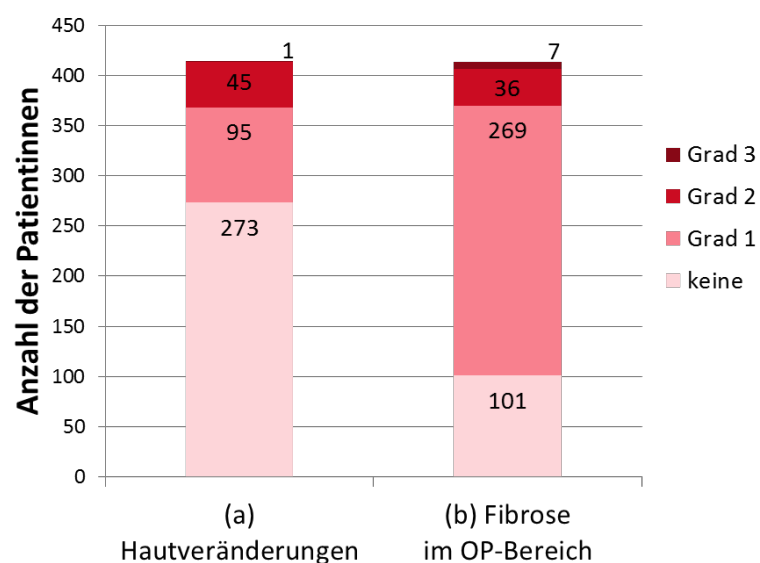
(DNA) verursachen können. Zellen verfügen über Abwehrmechanismen gegen die Wirkungen von oxidativem Stress. Daher untersuchten wir u.a., ob und welche genetisch bedingten individuellen Unterschiede in der Abwehr gegen oxidativen Stress die Wirksamkeit einer Strahlentherapie beeinflussen.

Erste Hinweise für einen Einfluss genetischer Faktoren haben wir

Bluthochdruck oder auch Osteoporose (Knochenschwund).

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass v.a. Übergewicht (d.h. ein Body-Mass-Index über 25 kg/m<sup>2</sup>) mit einem häufigeren Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden war. Gleichzeitig schützte ein höheres Gewicht aber vor Osteoporose. Waren die Frauen vor der Diagnose regelmäßig Fahrrad gefah-

Spätfolgen nach Radiotherapie



erhalten. Es müssen aber noch weitere genetische Faktoren identifiziert werden, bevor eine Strahlenempfindlichkeit sicher vorhergesagt werden kann.

### Andere Erkrankungen

Aufgrund der immer besser werdenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, steigt die durchschnittliche Lebenserwartung von Patientinnen nach Brustkrebsdiagnose. In den Lebensjahren nach der Diagnose können andere Krankheiten auftreten, die unabhängig vom Brustkrebs sind oder Langzeitfolgen der Brustkrebstherapie umfassen. Darunter fallen z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen,

ren oder hatten Sport getrieben, traten seltener neue Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf. Die Einnahme von Aromatasehemmern als Teil der Brustkrebstherapie zeigte ebenfalls Auswirkungen: bei diesen Patientinnen fanden sich neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch häufiger Osteoporose. Erhöhter Blutdruck hingegen ging vermehrt mit der Verwendung des Medikamentes „Trastuzumab“ (Herceptin) einher.

Während die Nebenwirkungen der Behandlung nicht gänzlich zu vermeiden sind, können die genannten allgemeinen Risikofaktoren, die das Entstehen dieser zusätzlichen Erkrankungen be-

günstigen, gut kontrolliert werden. Unsere Empfehlung an die betroffenen Frauen wäre, Gewichtszunahme zu vermeiden oder durch Ernährungsumstellung und Sport Gewicht zu senken.

### **Menopausale Hormontherapie**

In der MARIE-Studie konnten wir bestätigen, dass die Einnahme von Östrogenen und Gestagenen zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden mit einem erhöhten Brustkrebs-Risiko verbunden ist. In der Folgestudie wurde nun untersucht, ob die vor der Diagnose genommenen Östrogene und Gestagene auch einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung gehabt haben.

Es zeigte sich, dass Frauen, die Hormone eingenommen hatten, seltener ein Rezidiv bekamen als Patientinnen, die bis zur Diagnose ohne menopausale Hormontherapie auskamen. Außerdem verstarben Hormonanwenderinnen im Zeitraum von 5-6 Jahren nach der Diagnose auch seltener an Brustkrebs, aber vor allem auch seltener an anderen Ursachen. Bei der Auswertung wurde berücksichtigt, dass Tumore, die unter Östrogeneinfluss entstehen, meistens in günstigeren Stadien entdeckt werden. Zudem wurde der unterschiedliche Lebensstil von Hormonanwenderinnen in Betracht gezogen, die zum Beispiel häufiger eine Mammographie durchführen ließen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit vielen ähnlich großen Studien überein. Unklar bleibt allerdings, ob die Ursache für den positiven Effekt der Östrogene/Gestagene

tatsächlich biologischer Natur ist.

### **Ausblick**

#### **Identifikation von Biomarkern**

Obwohl unsere Untersuchung bereits viele Erkenntnisse über Faktoren, die die Prognose nach der Diagnose Brustkrebs beeinflussen, erbracht hat, sind noch wichtige Fragen offen. Lassen sich etwa im Blut bestimmte Biomarker feststellen, die den Krankheitsverlauf nach Brustkrebsdiagnose anzeigen? Biomarker sind charakteristische Stoffe, die einen Hinweis auf bestimmte Prozesse im Körper liefern. Beispiele für solche Stoffe sind Eiweiße, deren Konzentration im Blut nachgewiesen werden kann.

Als mögliche Erklärung für einen ungünstigen Krankheitsverlauf nach dem Brustkrebs wird das Vorliegen von Entzündungsprozessen im Körper vermutet. Dabei steigt die Konzentration typischer Biomarker im Blut an. Basierend darauf könnten mehrere Biomarker identifiziert werden, die den möglichen Krankheitsverlauf für verschiedene Brustkrebstypen besser vorhersagen und damit auch zur Entwicklung gezielter therapeutischer Maßnahmen beitragen könnten.

#### **Die nächste Nachbefragung**

Wir wollen nun, nach „MARIE“ und „MARIEplus“, eine zweite Nachbefragung zur Erhebung der aktuellen Situation der Frauen der MARIE-Studie ca. 10 Jahre nach ihrer Aufnahme in die Studie durchführen. Wir möchten die Frauen noch einmal zu mög-

lichen Änderungen des Lebensstils und Risikofaktoren befragen.

Zusätzlich dazu sollen in den bereits gesammelten Blutproben oben genannte Biomarker und auch Veränderungen in den Biomarkerprofilen untersucht werden.

Für die Analyse des Krankheitsverlaufs wollen wir das Wiederauftreten von Brustkrebs und anderen Tumoren erfassen.

Für diese Nachbeobachtung benötigen wir Ihre Hilfe. Wir bitten Sie daher, erneut an einem Telefoninterview teilzunehmen und einen Fragebogen zur Lebensqualität auszufüllen. Des Weiteren bitten wir Sie um eine weitere Blutprobe, welche Sie bei einem Arzt Ihrer Wahl abnehmen lassen können. Mit Ihrer Teilnahme leisten Sie wiederum einen wichtigen Beitrag zur Krebsforschung. Nähere Angaben finden Sie im Informationsschreiben zur Studie.

## Allgemeine Hinweise

### KID, der Krebsinformationsdienst des DKFZ

Der Krebsinformationsdienst steht Ihnen täglich von 8 bis 20 Uhr unter der kostenlosen Telefonnummer 0800-420 30 40 zur Verfügung. Hier beantworten geschulte Mitarbeiterinnen Betroffenen und Angehörigen Fragen zur Entstehung von Krebserkrankungen, zur Vorbeugung und Behandlung. Ergänzend dazu gibt es eine Internetseite, der Sie weitere Informationen entnehmen können:

[www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)  
und als E-Mail Adresse: [krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de)

In Hamburg steht Ihnen für eine Beratung die Hamburger Krebsgesellschaft e.V. zur Verfügung:

Telefon: 040-460 42 22

[www.krebshamburg.de](http://www.krebshamburg.de)

### Rauchertelefon

Wer Fragen zum Thema Rauchen und Raucherentwöhnung hat, kann sich an die Telefonberatung zur Raucherentwöhnung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) wenden. Unter der Nummer 01805-31 31 31 (0,14 €/min aus dem Festnetz, Mobilfunkpreis abweichend) ist das Telefon von Montag bis Donnerstag von 10 bis 22 Uhr und Freitag bis Sonntag 10 bis 18 Uhr besetzt. Sie erhalten dort professionelle Beratung und Unterstützung bei der Vorbereitung und Planung der Raucherentwöhnung.

Weitere Informationen unter [www.bzga.de/service/infotelefo](http://www.bzga.de/service/infotelefo)

[ne/raucherentwoehnung/](http://ne/raucherentwoehnung/) sowie [www.tabakkontrolle.de](http://www.tabakkontrolle.de).

Bei weiterführendem Interesse an unserer Arbeit und der Veröffentlichungen aus der MARIE-Studie können Sie einen Blick auf unsere Internetseite werfen:

[www.marie-studie.de](http://www.marie-studie.de)

### Impressum

Herausgeber:

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abt. Epidemiologie von Krebserkrankungen - MARIE-Studie, Im Neuenheimer Feld 581. 69120 Heidelberg und Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung Krebsepidemiologie/Klinisches Krebsregister, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Verantwortlich für den Inhalt:

Prof. Dr. Jenny Chang-Claude, DKFZ Heidelberg, Prof. Dr. Dieter Flesch-Janys, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Mitarbeit /Beiträge:

Isabell Ge, Anja Rudolph, Petra Seibold, Ursula Eilber, Kathrin Hillebrand, Nadia Obi, Juliane Mertin

Ihre Fragen beantwortet gerne das MARIEplus Studienteam.

In Hamburg unter der Telefonnummer:

040-74105-5937 /

040-74105-7787 oder

E-Mail: [marie@uke.de](mailto:marie@uke.de) oder [j.mertin@uke.de](mailto:j.mertin@uke.de)

Für Heidelberg unter der Telefonnummer:

06221-42-2367  
oder E-Mail: [u.eilber@dkfz-heidelberg.de](mailto:u.eilber@dkfz-heidelberg.de)

Die MARIE-Studie wurde gefördert durch:

