

**Einfluss des Body - Mass - Indexes auf Tumorbiologie und  
Prognose des Endometrium-, des Zervix- und des  
Ovarialkarzinoms**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Mathias Wagner  
aus Regensburg

Gießen 2009

Aus dem

Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
des Universitätsklinikums Gießen-Marburg GmbH,  
Standort Gießen,  
unter Leitung von  
Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg

Gutachter: Prof. Dr. K. Münstedt

Gutachter: Prof. Dr. T. Linn

Tag der Disputation: 18.2.2010

## Inhalt

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Einleitung.....   | 1  |
| 1.1   | Übergewicht und Adipositas.....                                   | 1  |
| 1.2   | Prävalenz von Übergewicht und Adipositas.....                     | 3  |
| 1.3   | Komplikationen und Komorbiditäten von Adipositas/Übergewicht..... | 6  |
| 1.4   | Adipositas und Tumorentstehung.....                               | 8  |
| 1.5   | Lebenserwartung und Mortalität mit Adipositas.....                | 10 |
| 1.6   | Inzidenzen der Tumorentitäten.....                                | 10 |
| 2     | Fragestellung.....  | 12 |
| 3     | Patienten und Methoden.....                                       | 12 |
| 3.1   | Allgemeines Patientengut.....                                     | 12 |
| 3.2   | Body - Mass - Index (BMI).....                                    | 13 |
| 3.3   | Einteilung der Patientinnen.....                                  | 14 |
| 3.4   | Statistische Verfahren.....                                       | 14 |
| 3.5   | Ethikkommission.....  | 14 |
| 3.6   | Endometriumkarzinom.....  | 14 |
| 3.6.1 | Therapie.....   | 16 |
| 3.6.2 | Histologie.....   | 17 |
| 3.7   | Zervixkarzinom.....   | 17 |
| 3.7.1 | Therapie.....   | 18 |
| 3.7.2 | Histologie.....   | 18 |
| 3.8   | Ovarialkarzinom.....  | 19 |
| 3.8.1 | Therapie.....   | 20 |
| 3.8.2 | Histologie.....   | 20 |
| 4     | Ergebnisse.....   | 21 |
| 4.1   | Ergebnisse zum Endometriumkarzinom.....                           | 21 |
| 4.1.1 | Ergebnisse der Untergruppe.....                                   | 25 |
| 4.2   | Ergebnisse zum Zervixkarzinom.....                                | 25 |
| 4.3   | Ergebnisse zum Ovarialkarzinom.....                               | 28 |
| 4.3.1 | Ergebnisse der Untergruppe.....                                   | 31 |
| 5     | Diskussion.....   | 32 |
| 5.1   | Ergebniszusammenfassungen.....                                    | 35 |
| 5.2   | Das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung.....              | 36 |

|   |    |
|---|----|
| 5.2.1 Endometriumkarzinom .....                             | 36 |
| 5.2.2 Zervixkarzinom.....                                   | 36 |
| 5.2.3 Ovarialkarzinom .....                                 | 36 |
| 5.3 Korrelationen zwischen BMI und Alter.....               | 37 |
| 5.3.1 Endometriumkarzinom .....                             | 37 |
| 5.3.2 Zervixkarzinom.....                                   | 37 |
| 5.3.3 Ovarialkarzinom .....                                 | 38 |
| 5.4 Korrelationen BMI - Tumorstadium und Tumorgrading ..... | 38 |
| 5.4.1 Endometriumkarzinom .....                             | 38 |
| 5.4.2 Zervixkarzinom.....                                   | 39 |
| 5.4.3 Ovarialkarzinom .....                                 | 39 |
| 5.5 Einfluss des BMI auf den histologischen Tumortyp .....  | 40 |
| 5.5.1 Zervixkarzinom.....                                   | 40 |
| 5.5.2 Ovarialkarzinom .....                                 | 40 |
| 5.6 Gesamtüberleben nach Kaplan - Meier.....                | 41 |
| 5.6.1 Endometriumkarzinom .....                             | 41 |
| 5.6.2 Zervixkarzinom.....                                   | 42 |
| 5.6.3 Ovarialkarzinom .....                                 | 44 |
| 5.7 Histochemische Ergebnisse .....                         | 45 |
| 5.8 Schlussfolgerungen.....                                 | 45 |
| 6 Zusammenfassung .....                                     | 49 |
| 6.1 Deutsch .....   | 49 |
| 6.2 English.....  | 50 |
| 7 Anhang .....  | 52 |
| 8 Literaturverzeichnis.....                                 | 56 |
| 9 Abbildungsverzeichnis .....                               | 75 |
| 10 Erklärung .....  | 76 |
| Danksagung .....  | 77 |

# **1 Einleitung**

Übergewicht und Fettleibigkeit stellen weltweit eine der größten und ernst zu nehmenden Herausforderungen für das öffentliche Gesundheitswesen im 21. Jahrhundert dar. Allein im europäischen Raum hat sich das Vorkommen von Adipositas in den letzten zwei Dekaden verdreifacht und mittlerweile epidemische Ausmaße angenommen (WHO 2007). Adipositas ist trotz über 50jähriger Ernährungsaufklärung und Ernährungsberatung zu einem großen gesundheitlichen Risikofaktor geworden (Pudel 2004; Wirth 2000).

Ändert sich nichts und wächst das Auftreten von Adipositas weiterhin in gleicher Geschwindigkeit wie in den neunziger Jahren, so wurde berechnet, dass im Jahre 2010 ca. 150 Millionen Erwachsene (WHO 2005) und 15 Millionen Kinder und Heranwachsende (Wang et al. 2006) fettleibig sein werden.

## **1.1 Übergewicht und Adipositas**

Adipositas ist eine chronische Krankheit mit eingeschränkter Lebensqualität und hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, die eine langfristige Betreuung erfordert (WHO 2000). Dass die Adipositas nicht nur eine Erscheinung in der heutigen Zeit ist, belegen prähistorische Schriften, in denen von Adipositas schon gesprochen wurde (Bierman et al. 1974). Mittlerweile ist exzessives Körpergewicht der sechst wichtigste Faktor für die globale Gesamtsterblichkeit und Morbidität unter Menschen auf der Welt (Reincke 2006).

Trotzdem wird die Fettleibigkeit bisher nicht von den Versicherungsgesellschaften als Krankheit bezeichnet. Aus diesem Grund werden die anfallenden Kosten für die professionelle Gewichtsreduktion versicherungsrechtlich nicht erstattet (Pudel 2001), obwohl laut einer anderen Studie Adipositas durchaus als eigene Krankheit angesehen werden kann (Hebebrand et al. 2004).

1996 betragen die in Deutschland durch Übergewicht und Adipositas anfallenden Aufwendungen schon ca. 5-6% aller Krankheitskosten. Dies bedeutete in Zahlen ca. 40 Mrd. Euro (Schneider 1996).

Zahlen aus dem Jahre 2006 zeigen, dass auch jetzt bis zu 6% der Ausgaben des Gesundheitswesens in der Europäischen Region auf Übergewicht und Adipositas zurückzuführen sind. Darüberhinaus kommen zusätzlich ca. doppelt so hohe indirekte Kosten hinzu. Dabei spielen vor allem der Verlust von Menschenleben und der Ausfall von Produktivität bzw. damit verbundener Einkommen eine wichtige Rolle (WHO 2006).

Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettes.

Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation ist der Körpermassenindex [Body Mass Index (BMI)]. Der BMI ist der Quotient aus Gewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern zum Quadrat ( $\text{kg/m}^2$ ). Übergewicht ist definiert als  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , Adipositas als  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (WHO 2000 EK IV).

**Tabelle 1 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (WHO 2000 EK IV)**

| Kategorie           | BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) | Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts |
|---------------------|-------------------------|---|
| Untergewicht        | < 18,5                  | Niedrig   |
| Normalgewicht       | 18,5 - 24,9             | Durchschnittlich                                |
| Übergewicht         | $\geq 25,0$             |   |
| Präadipositas       | 25 - 29,99              | Gering erhöht                                   |
| Adipositas Grad I   | 30 - 34,9               | Erhöht  |
| Adipositas Grad II  | 35 - 39,9               | Hoch  |
| Adipositas Grad III | $\geq 40$               | Sehr hoch                                       |

Diese Einteilungen gelten sowohl für Männer als auch für Frauen. Für Kinder und Jugendliche sind diese Grenzen nicht geeignet, da der BMI stark vom Wachstum abhängt. Hier ist es besser, auf alters- und geschlechtsspezifische Normwerte zurückzugreifen (Cole et al. 2000; Kronmeyer - Hauschild et al. 2001).

Der BMI wird international zur Definition von Übergewicht und Adipositas akzeptiert, da er relativ einfach errechnet werden kann und sich somit gut für internationale und

zeitliche Vergleiche eignet. Seine Schwäche liegt jedoch auf der Individualebene. Dort ist keine zuverlässige Aussage über die genaue Körperfettmasse möglich (Mensink et al. 2005).

Andere Methoden eignen sich für diesen Aspekt in der Übergewichtbestimmung besser.

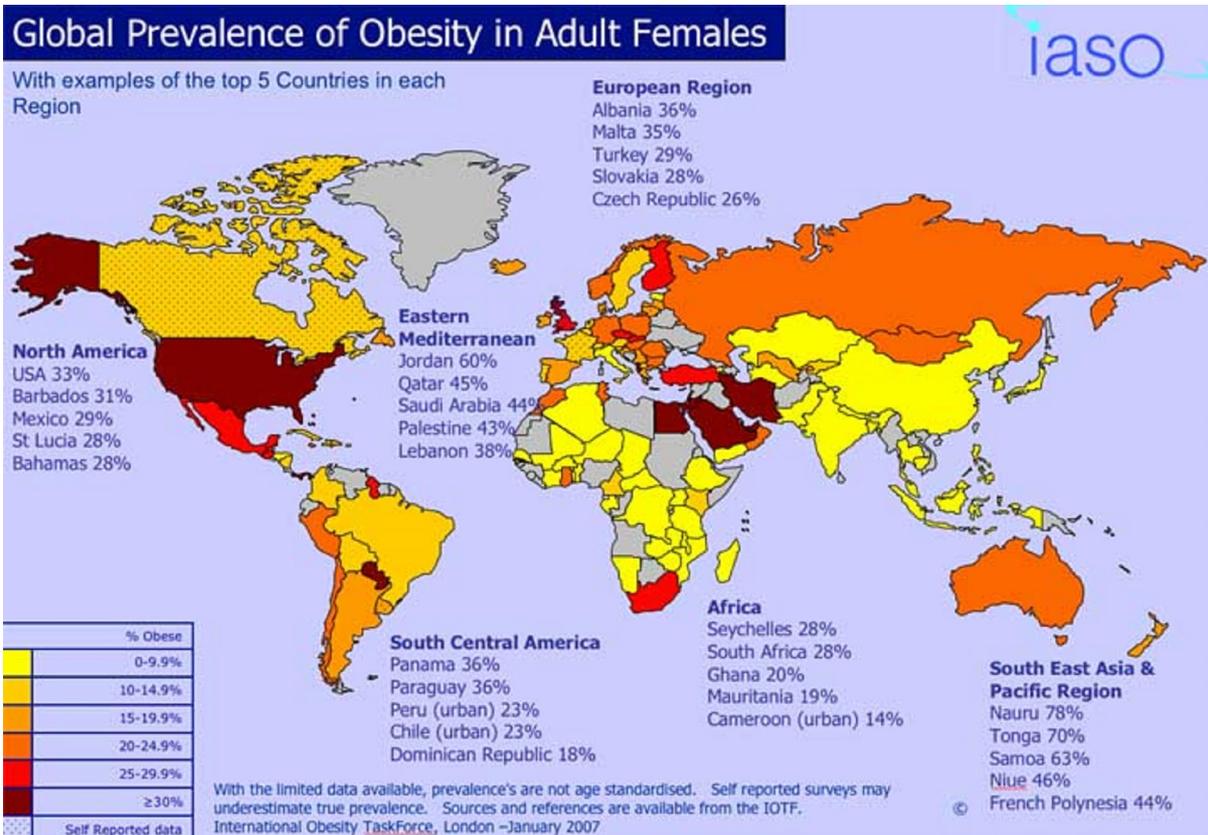
Eine davon stellt der Hüftumfang von Patienten dar. Lean et al. (1995) konnte in seiner Studie zeigen, dass bei Männern mit einem Hüftumfang von 94 cm oder größer und bei Frauen mit einem Hüftumfang von 80 cm oder größer meist ein BMI von größer oder gleich 25 kg/m<sup>2</sup> vorliegt. Ein BMI von größer oder gleich 30 kg/m<sup>2</sup> lag bei Probanden mit Hüftumfang größer 102 cm (Männer) bzw. 88 cm (Frauen) vor.

## **1.2 Prävalenz von Übergewicht und Adipositas**

Bemerkenswerte Zahlen sind einer Berechnung der IOTF (International Obesity Taskforce) zu entnehmen. Demnach sind auf der Welt mittlerweile ca. 1,1 Mrd. Menschen übergewichtig und 312 Mio. Menschen adipös (James et al. 2004). Aktuellere Daten für die Prävalenz von Fettleibigkeit bei Frauen weltweit und in Europa können aus den weiter unten folgenden Bildern der IASO aus dem Jahr 2007 entnommen werden.

Das Vorkommen von Adipositas und Übergewicht für die Europaregion wurde durch eine Studie der Association for the Study of Obesity (IASO) vom März 2008 für 27 europäische Staaten ermittelt. Der Zeitraum dieser Studie erstreckte sich von 1990 bis zum Jahre 2006. Bei dieser Erhebung wurde nicht nach Altersklassen oder Beobachtungszeiträumen unterschieden. Einen Auszug davon zeigt Tabelle 2.

Zur Verifizierung der Daten muss darüber informiert werden, dass die Zahlen dieser Tabelle auf verschiedenen Erhebungen beruhen und teilweise auch von den Befragten selbst angegeben wurden. Deshalb müssten die Daten eher noch schlechter bzw. höher ausfallen, da die Gefahr der „Untertreibung“ besteht.



**Abb. 1 Weltweites Vorkommen von Fettleibigkeit bei erwachsenen Frauen**

Erwachsene in Europa befinden sich zu 16 % in einem Zustand der Adipositas (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Zum Vergleich: Dieser Wert entspricht etwa der Hälfte des amerikanischen Wertes. Ca. 60 % der männlichen und ca. 50% der weiblichen europäischen Bevölkerung sind übergewichtig. Für die morbid Adipositas fehlen europaweit derzeit noch Daten.

Laut offiziellen Angaben lebten am 31.12.2005 insgesamt ca. 82,438 Millionen Menschen in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2008). Davon waren ca. 40,3 Millionen der männlichen und ca. 42,1 Millionen der weiblichen Bevölkerung zuzurechnen.

Dies bedeutet, wenn man die oben genannten Daten heranzieht, dass im Jahre 2005 mehr als 23,3 Millionen Männer und mehr als 17,4 Millionen Frauen, zusammen also mehr als 40 Millionen Menschen in Deutschland übergewichtig waren.

**Tabelle 2 Auszug aus: Adult overweight and obesity in the European Union (EU27)/  
Zusammenstellung der International Association for the Study of Obesity aus 3/2008  
(Modifiziert nach [www.ietf.org/database/documents/AdultEU27withlogoMarch08pdf.pdf](http://www.ietf.org/database/documents/AdultEU27withlogoMarch08pdf.pdf))**

| Land                       | Erhebungs<br>Jahr | Männer            |               |               | Frauen            |               |               |
|----------------------------|-------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|
|                            |                   | % BMI<br>25- 29,9 | % BMI<br>≥ 30 | % BMI<br>≥ 25 | % BMI<br>25- 29,9 | % BMI<br>≥ 30 | % BMI<br>≥ 25 |
| Österreich                 | 2005/6            | 42,3              | 23,3          | 65,6          | 32,4              | 20,8          | 53,2          |
| Belgien (Befragung)        | 2004              | 38,7              | 11,9          | 50,6          | 24,4              | 13,4          | 37,8          |
| Tschechien                 | 1997/8            | 48,5              | 24,7          | 73,2          | 31,4              | 26,2          | 57,6          |
| England                    | 2006              | 44,7              | 24,9          | 69,5          | 32,9              | 25,2          | 58            |
| Frankreich                 | 2006              | 41                | 16,1          | 57,1          | 23,8              | 17,6          | 41,4          |
| Italien (Befragung)        | 2005              | 42,5              | 10,5          | 53            | 26,1              | 9,1           | 35,2          |
| Deutschland<br>(Befragung) | 2005              | 43,5              | 14,4          | 57,9          | 28,7              | 12,8          | 41,5          |

Die Ergebnisse der IOTF ergaben für das Jahr 2007 eine Spitzenstellung Deutschlands im europäischen Vergleich bei Adipositas und Übergewicht. 2002 bis 2003 waren dieser Studie zufolge 75,4% der deutschen Männer übergewichtig oder adipös. Bei Frauen lag der Anteil bei 58,9%.

Auf die Adipositas bezogen, lag Deutschland mit 22,6% der Männer auf dem 6. Platz in Europa, die Frauen nahmen den 4. Platz mit 23,3% ein.

Innerhalb Deutschlands besteht ein Ost-West-Gefälle der Adipositas, die Verteilung ist nicht gleichmäßig. Bürger der neuen Bundesländer sind im Vergleich häufiger adipös als Bürger der alten Bundesländer (Erbersdobler 2006).

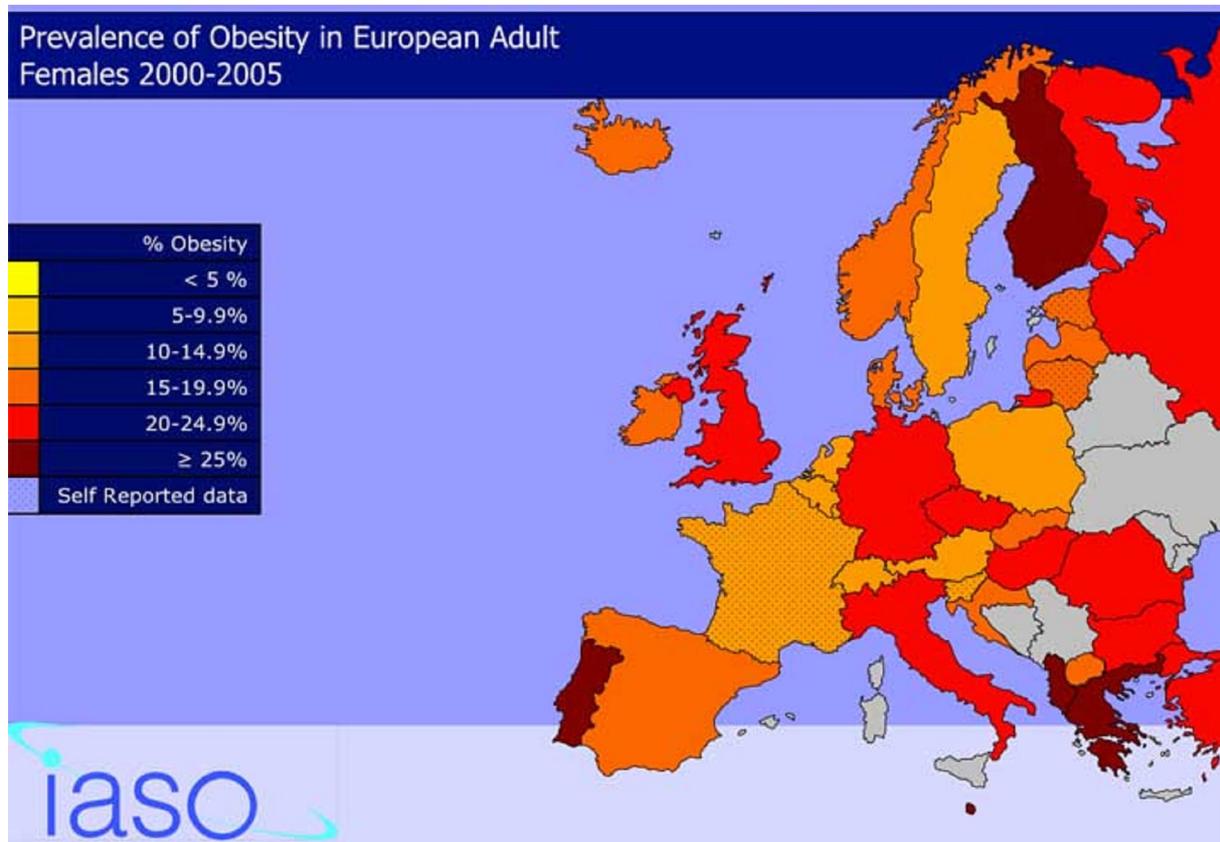


Abb. 2 Europaweites Vorkommen von Fettleibigkeit bei erwachsenen Frauen in den Jahren 2000 - 2005

## 1.3 Komplikationen und Komorbiditäten von Adipositas/Übergewicht

Die Anzahl an übergewichtigen Menschen ist sehr besorgniserregend. Mittlerweile ist eine Vielzahl von Erkrankungen bekannt, die direkt oder indirekt Folgen von Übergewicht und Adipositas sind. Einen Überblick gibt folgende Aufreihung, gemäß der WHO aus dem Jahre 2000:

- Dyslipoproteinämie (niedriges HDL-Cholesterin, Hypertriglyceridämie, vermehrte kleine dichte LDL-Partikel)
- Hyperurikämie/Gicht
- Störungen der Hämostase (Steigerung der Gerinnung und Hemmung der Fibrinolyse)
- Chronische Inflammation (z.B. erhöhtes CRP)

- Arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie
- Hormonelle Störungen (z.B. Hyperandrogenämie bei Frauen, polyzystisches Ovar-Syndrom, erniedrigter Testosteron-Spiegel bei Männern, Einschränkung der Fertilität)
- Pulmonale Komplikationen (z.B. Dyspnoe, restriktive Ventilationsstörungen, Hypoventilations- und Schlafapnoe-Syndrom)
- Gastrointestinale Erkrankungen {z.B. Cholezystolithiasis, akute und chronische Cholezystitis, Fettleber, nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH), Refluxkrankheit}
- Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates (z.B. Coxarthrose, Gonarthrose, Wirbelsäulensyndrome)
- Erhöhtes Operations- und Narkoserisiko
- Allgemeinbeschwerden (z.B. verstärktes Schwitzen, Gelenkbeschwerden, Belastungsdyspnoe)
- Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
- Verminderte Lebensqualität
- Erhöhtes Unfallrisiko
- Erhöhtes Komplikationsrisiko während der Schwangerschaft (z.B. Eklampsie, Gestationsdiabetes) und vor und nach der Entbindung (z.B. erhöhte Sektiorate, Nachblutungen)
- Psychosoziale Konsequenzen mit erhöhter Depressivität und Ängstlichkeit, soziale Diskriminierung, Selbstwertminderung, soziale Isolation

Und ein für diese Studie sehr wichtiger Punkt:

- Karzinome
  - Frauen: z.B. Endometrium, Zervix, Ovarien, Mamma, Niere, Kolon;
  - Männer: z.B. Prostata, Kolon, Gallenblase, Pankreas, Leber, Niere, Ösophagus

Überdies gelten Adipositas und Übergewicht als sehr wichtiger Bestandteil des metabolischen Syndroms (Bosello et al. 2000). Dieses ist zudem mit einem 3fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert (Malik et al. 2004).

Der Tumorgenese wird mittlerweile eine multifaktorielle Entstehung zugesprochen, bei der sowohl Risikofaktoren wie auch schützende Einflüsse eine Rolle spielen. Die Fettleibigkeit stellt dabei einen wichtigen und aktuellen Aspekt dar, v.a., da der Anteil an übergewichtigen Menschen in der westlichen Welt, wie oben bereits erwähnt, ständig weiter wächst (Haenle et al. 2006; Ogden et al. 2006).

## **1.4 Adipositas und Tumorentstehung**

Aufgrund von Adipositas an einem Tumor zu erkranken beruht auf verschiedenen Ursachen und Faktoren, die im folgenden Text näher erläutert werden.

Das Fettgewebe stellt ein endokrines Organ dar, das die Adipokine Leptin und Adiponektin in seinen Adipozyten herstellt. Nun gibt es Hinweise, dass das Tumorwachstum durch das Fettgewebe selbst begünstigt wird. Eine Studie konnte nachweisen, dass Tumorzellen signifikant schneller wuchsen, wenn sie mit Adipozyten zusammen gebracht wurden, als solche, die mit Fibroblasten zusammen inkubiert wurden (Iyengar et al. 2003).

Leptin spielt eine Rolle für die Appetitzügelung des Menschen und fördert den Energieverbrauch. Der Spiegel ist abhängig von der vorliegenden Körperfettmasse und ist z.B. bei Übergewicht erhöht. Bei Adipositas geht man von einer Leptinresistenz aus, da dort Leptin seine normale Wirkung nicht entfalten kann (Scarpace et al. 2007). Leptinrezeptoren finden sich, auf die Brust bezogen, vor allem in Mammakarzinomzellen. Hu et al. (2002) konnte nachweisen, dass Leptin einen Wachstumsfaktor für Brustkrebs darstellt. Daher ist Leptin ein Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs bei Adipösen.

Der Adiponektinspiegel ist, im Gegensatz zu Leptin, umgekehrt mit der Fettmasse verbunden. Bei adipösen Menschen ist folglich der Adiponektinwert niedriger (Haluzík et al. 2004). Dies ist relevant, da Adiponektin die Gefäßneubildung hemmt, antiproliferatorisch, antiinflammatorisch und antidiabetisch wirkt und auch ein Insulinsensitizer ist. Zudem wurde auch eine apoptotische Wirkung auf Tumorzellen bei Endometrium- und Mammakarzinomen beschrieben (Dieudonne et al. 2006;

Cong et al. 2007). Niedrige Adiponektinspiegel gehen somit mit einem erhöhten Krebsrisiko einher.

Bei Fettleibigen tritt häufig eine chronische Inflammation auf. Coussens et al. konnte 2002 belegen, dass chronische Inflammation mit einer erhöhten Tumorinzidenz verbunden ist. Für die inflammatorischen Mediatoren TNF- $\alpha$  und IL-6 gibt es bereits Studien, die einen Zusammenhang zur Tumorinzidenz herstellen konnten (Suganuma et al. 1999; Purohit et al. 2002).

Weitere häufige Folgen von Fettleibigkeit stellen Hyperinsulinämie und periphere Insulinresistenz dar. Mit einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass diabetische Ratten eher an Malignomen leiden, als nicht diabetische (Cocca et al. 1998). Einige Studien fanden einen direkten Zusammenhang zwischen chronisch erhöhtem Insulinspiegel und der Pathogenese des Mammakarzinoms (Kaaks 1996; Stoll 1999) sowie mit der Entwicklung des Endometriumkarzinoms (Kaaks et al. 2002).

Durch Insulin wird eine höhere Bioverfügbarkeit von IGF-I ermöglicht (Allen et al. 2005). Dies führt zusammen mit dem Insulin zu einem erhöhten Risiko für eine Krebserkrankung (Wolf et al. 2005). Gezeigt werden konnte dies vor allem für die Entstehung des Kolorektumkarzinoms (Ma et al. 1999), des Lungenkrebses (Yu et al. 1999) und des Mammakarzinoms (Hankinson et al. 1979). Hier spielen unter anderem die gesteigerte Proliferation und geringere Apoptose der Tumorzellen eine Rolle.

Durch den erhöhten Insulin- und IGF-I-Spiegel ergibt sich bei Adipositas auch ein geringerer Globulin- (SHBG-) Spiegel. SHBG bindet Androgene und Östrogene und hemmt die Tumorzellproliferation durch Östrogen. Bei einem geringeren Spiegel von SHBG erhöht sich also die Bioverfügbarkeit und Synthese von Androgenen und Östrogenen, und es kommt zu einem stärkeren Tumorwachstum (Fortunati et al. 1996). Ein stimulierender Effekt für das Endometriumkarzinom liegt dabei z.B. bei fehlender Gestagenwirkung vor, wie dies in der Postmenopause bzw. bei anovulatorischen Zyklen möglich ist (Emons et al. 2000).

## 1.5 Lebenserwartung und Mortalität mit Adipositas

Einige Studien wiesen nach, dass ein wachsender BMI mit zunehmender Verkürzung der Lebenserwartung gekoppelt ist (Fontaine et al. 2003; Peeters et al. 2003) Die durchschnittliche Lebenserwartung im Alter von 40 Jahren ist, bei Vorliegen von Adipositas, um ca. 7 Jahre reduziert (Haslam et al. 2005). Allerdings fanden Calle et al. (1999) heraus, dass sich mit höherem Lebensalter das Mortalitätsrisiko von adipösen Personen abschwächt und Flegal et al. zeigten 2005, dass sich der Einfluss von Adipositas auf die Mortalität in den letzten 30 Jahren verringert hat.

Zunehmend wird klarer, wie aktuelle Daten belegen, dass Adipositas und Überernährung wahrscheinlich die größten vermeidbaren Gründe für Krebs bei Nichtrauchern sind. Einer von sieben Krebstoten bei Männern und eine von fünf Krebstoten bei Frauen in den USA wird diesem Risikofaktor zugerechnet (Calle et al. 2004).

Diese Annahme scheint auch für das Auftreten von gynäkologischen Tumoren, v.a. Ovarial- und Endometriumkarzinom, zuzutreffen (Olsen et al. 2007; Bray et al. 2005). Für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist die Rolle der Adipositas noch nicht vollständig geklärt.

Der Einfluss eines hohen BMI auf die Biologie des Endometriumkarzinoms wurde bereits erforscht und bewiesen (Erkanli et al. 2006; Everett et al. 2003; McCourt et al. 2007; Temkin et al. 2007), für das Ovarialkarzinom existieren widersprüchliche Aussagen (Münstedt et al. 2007; Pavelka et al. 2006).

## 1.6 Inzidenzen der Tumorentitäten

Ein Interesse für diese Studie ergibt sich, wenn man sich allein die Inzidenzen der Tumore näher betrachtet.

Im Jahr 2007 fanden sich unter den häufigsten Krebstodesursachen für Frauen in den USA das Ovarialkarzinom mit 6% und das Endometriumkarzinom mit 3% aller Krebstode. Damit waren diese beiden Tumorentitäten unter den 10 häufigsten Todesursachen bei Krebs in den USA. Insgesamt erkrankten 2007 in den USA ca

11150 Frauen an Zervixkarzinomen (Inzidenz 9,1/100000), etwa 39080 an Uteruskarzinomen und ca.22430 Frauen an Ovarialkarzinomen (Jemal et al. 2007).

In der europäischen Union bestand im Jahr 2006 eine Inzidenz von 28,3 Fällen pro 100000 Menschen bezüglich eines Uteruskarzinoms. Insgesamt waren das in ganz Europa ca. 149300 Fälle und 10% aller Tumore überhaupt. In der EEA (European Economic Area) wurden insgesamt ca. 84900 neue Fälle eines Uteruskarinoms gefunden. Das Ovarialkarzinom wurde in der EEA ca. 41900-mal neu diagnostiziert. Dies entsprach ca. 3,9% der diagnostizierten Tumore (Ferlay et al. 2006).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2006 ca. 5470 Frauen an einem Zervixkarzinom bei einer Inzidenz von 13 Fällen pro 100000 Menschen. Für das Endometriumkarzinom bestand eine Inzidenz von 26,5/100000. Insgesamt erkrankten in Deutschland 2006 etwa 11140 Frauen daran. Das Ovarialkarzinom trat mit einer Inzidenz von 23/100000 auf und etwa 9670 Frauen erkrankten im Jahr 2006 daran (RKI et GEKID 2010).

Diese Inzidenzen ergaben den Grund, Überlegungen anzustellen, wodurch sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientinnen mit diesen Prognosen (Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom) möglicherweise verbessern könnten.

Es bot sich deshalb an, da Adipositas eine Rolle in der Tumorentstehung zu spielen scheint, die Wechselbeziehungen zwischen dem BMI und den Tumoren, sowie die Tumorbilogie der verschiedenen Entitäten näher zu betrachten.

Dafür wurden die Daten von allen Patienten mit Endometrium-, Zervix- und Ovarialkarzinomen retrospektiv analysiert, die in den letzten 20 Jahren in der Universitätsklinik Gießen behandelt wurden.

## **2 Fragestellung**

Die Bevölkerung in Deutschland wird zunehmend übergewichtig. Für die Medizin spielt diese Tatsache für die Behandlung und die Prognose von Krankheiten mittlerweile eine sehr wichtige Rolle. In dieser Arbeit wird v.a. folgenden Fragestellungen nachgegangen:

1. Hat der BMI von gynäkologischen Tumorpatientinnen (Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom) Einfluss auf das Überleben (Prognose) dieser?
2. Beeinflusst der BMI das biologische, bzw. klinische Verhalten (Tumorstadium/Tumorgrading/Histologie) dieser Tumore?
3. Kann der BMI als unabhängiger Prognosefaktor für diese Tumorentitäten gelten?

### **Begriffsdefinitionen:**

Prognose: Vorhersage; Voraussicht auf den Krankheitsverlauf, Heilungsaussicht (Hildebrandt et al. 1998)

Prognosefaktor: Ein Merkmal z.B. einer Person oder eines Tumors, das im Zusammenspiel mit anderen Merkmalen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (im positiven, negativen oder neutralen Sinne) der betroffenen Person nimmt.

Unabhängiger Prognosefaktor: Ein Merkmal, das unabhängig von anderen Merkmalen auf das Überleben einwirkt.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Allgemeines Patientengut**

Um diese Arbeit durchzuführen, wurden retrospektiv Daten aus Krankenakten von Patientinnen erhoben. Alle Patienten, die sich in dieser Studie befinden, wurden im

Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Justus-Liebig-Universität Gießen im Zeitraum von 1986 - 2005 beobachtet und behandelt.

Der Stand der letzten routinemäßigen Patientennachforschung (Follow-Up) war im Dezember 2006. Im Krebszentrum der Universitätsklinik wird der Überlebensstatus aller behandelten Patienten einmal alle 2 Jahre erhoben. Durchschnittlich wurde ein komplettes Follow-Up von 93,6% der Patienten bei den verschiedenen Krebsarten erreicht. Die Daten werden erhoben, indem die Hausärzte oder die Gynäkologen der Patientinnen, die die Nachbehandlung in der Klinik nicht in Anspruch genommen haben, kontaktiert werden. Dabei wurde nachgefragt, ob die Patientinnen noch mit dem Krebsleiden leben, geheilt wurden oder, sofern sie verstorben sind, an Krebs oder aus einem anderen Grund verstorben sind.

Für das Patientenmanagement wurde das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS, <http://www.med.uni-giessen.de/akkk/gtds/> 7.3.2010) verwendet.

Die Einschlusskriterien der Probanden beliefen sich auf den histologisch gesicherten Beleg der speziellen Malignität des Tumors. Die Charakteristika der Patienten werden in späteren Abschnitten behandelt.

Bei fehlenden Teilen der Patientendaten, bzw. bei nicht genau dokumentierten Daten von Patienten, wurde der Datensatz mit dem Zusatz „unbekannt“ bzw. „unklar“ versehen.

Alle für diese Studie verwendeten Patientenakten werden im gynäkologisch-onkologischen Archiv des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Gießen, Klinik Str. 32, 35392 Gießen, Gebäudenummer 38 aufbewahrt (Stand 31.12.2006).

## **3.2 Body - Mass - Index (BMI)**

Als BMI bezeichnet man einen einfachen Index, mit dem man üblicherweise Erwachsene in die Gruppen Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht einteilen kann (WHO 2007; Tab. 1).

Er wird aus den Daten Körpergewicht und Körpergröße der Patienten mit folgender Formel gemäß der WHO berechnet.

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße}^2 \text{ [m]}$$

Damit wurde auch in dieser Arbeit der Body - Mass - Index für die Patientinnen aller drei Tumorentitäten ermittelt.

Für die Berechnung wurde bei den jeweiligen Patienten das präoperative Gewicht bei Diagnosestellung verwendet.

### **3.3 Einteilung der Patientinnen**

Die Patientinnen der jeweiligen Tumorentitäten wurden später gemäß den Kriterien der deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. für den Body - Mass - Index innerhalb ihrer Kollektive in verschiedene Gruppen eingeteilt. Dabei handelte es sich um die Gruppen BMI  $\leq 20,0 \text{ kg/m}^2$ , BMI 20,1 - 25,0  $\text{kg/m}^2$ , BMI 25,1 - 30,0  $\text{kg/m}^2$ , BMI 30,1 - 40,0  $\text{kg/m}^2$  und BMI  $\geq 40,1 \text{ kg/m}^2$ .

### **3.4 Statistische Verfahren**

Die Software SPSS für Windows<sup>TM</sup>, Version 14.01, wurde für die Berechnung und die statistische Auswertung verwendet. Dabei wurden bivariate Korrelationen, Kreuztabellen, Kaplan-Meier-Überlebensanalysen, Kaplan-Meier multifaktorielle Überlebensanalysen und Cox - Regressionen verwendet.

Ein möglicher Fehler von weniger 5% wurde als signifikant empfohlen.

### **3.5 Ethikkommission**

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen am 22. Mai 2007 genehmigt. (Antragsnummer 79/07).

### **3.6 Endometriumkarzinom**

Bei 1180 Patientinnen im untersuchten Kollektiv wurde in der Vergangenheit die Diagnose Endometriumkarzinom gestellt. Diese 1180 Patientenakten wurden in der Folge hinsichtlich der folgenden Datenmerkmale analysiert.

Dabei handelte es sich um

- Das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung,
- den Zeitpunkt der Diagnosestellung,
- den letzten dokumentierten Kontakt mit der jeweiligen Patientin, z.B. der Zeitpunkt des letzten Untersuchungsbefundes oder das bekannte Todesdatum,
- die Information, ob die Patientin aufgrund des Tumors verstorben ist,
- die Körpergröße in Meter [m] zum Diagnosezeitpunkt,
- das Körpergewicht in Kilogramm [kg] zum Diagnosezeitpunkt,
- das Tumorstadium aus dem Histologiebericht und
- das Tumorigradung aus dem Histologiebericht.

Bei einem Teilkollektiv von 183 Patientinnen lagen zusätzliche Parameter vor (Brohn et al. 2004):

- die Östrogenrezeptorexpression,
- die Progesteronrezeptorexpression,
- der Proliferationsfaktor MIB1 (Ki-67 - Antigen).

Die aus dem Histologiebericht entnommenen Tumorstadien bezogen sich auf die Stadieneinteilung nach Figo bzw. die TNM-Klassifikation. Diese ist im Anhang in Form einer Tabelle abgebildet.

Das Tumorigradung beschreibt den Differenzierungsgrad eines Tumors. Ein Karzinom, welches dem Gewebe, dem es entstammt, noch weitgehend ähnelt und hochdifferenziert ist, erhält die Bezeichnung G1. Die Malignität steigt mit Erhöhung der Gradingzahl (Mostofi 1973).

Die Daten des histologischen Gradings des Tumors aus dem Histologiebericht sind ebenfalls auf eine einheitliche Klassifikation {nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer)} bezogen.

**Tabelle 3 Gradingeinteilung von Tumoren nach UICC**

| <b>Gradingeinteilung</b> | <b>Beschreibung</b>  |
|--------------------------|--|
| Grad 1 (G1)              | Gut differenziertes bösartiges Gewebe („low grade“)  |
| Grad 2 (G2)              | Mäßig differenziertes bösartiges Gewebe  |
| Grad 3 (G3)              | Schlecht differenziertes bösartiges Gewebe   |
| Grad 4 (G4)              | Nicht differenziertes (undifferenziert bzw. anaplastisch) („high-grade“) Der Tumor kann manchmal nicht mehr oder nur aufgrund immun-histochemischer Untersuchungen einem bestimmten Ausgangsgewebe zugeordnet werden |
| Grad 9 (G9)              | Grad der Differenzierung nicht zu beurteilen   |

### **3.6.1 Therapie**

Die meisten Patienten mit Endometriumkarzinom wurden primär operiert. Nur Patienten mit schweren Begleiterkrankungen erhielten eine primäre Radiotherapie, auf die 3 Monate später eine Kontrollkürettage erfolgte.

Patienten im Tumorstadium 1a und 1b erhielten eine vaginale hochdosierte afterloading Radiotherapie. Dagegen wurden Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien mit einer Kombination aus abdominalen Felder und intravaginaler afterloading Therapie behandelt. Dafür wurde jeweils Iridium - 192 als Quelle verwendet (Hoch-Dosis-Afterloading).

Bei primärer Radiotherapie wurde der „one - tube - Applikator“ ausgewählt.

Außerdem wurde die Hysterografie mit einem Verweilapplikator verwendet, um Patienten mit Aushöhlungen des Uterus ausschließen zu können, die für eine solche Behandlung nicht geeignet waren.

Postoperativ wurde die Radiotherapie mit einem eiförmigen Applikator verabreicht. Bei Fällen mit geringem Risiko (Stadium  $\leq 1b$ , Tumorgrading  $\leq 2$  und Abwesenheit von Lymphangiosis Carcinomatosa) wurde nur die intravaginale afterloading Radiotherapie angewandt (4 x 10 Gy oder 5 x 8 Gy).

Alle anderen Patienten durchliefen eine Kombination von Brachy- und Teletherapie. Ein detaillierter Überblick über die therapeutischen Strategien, die in der Universitätsklinik Gießen angewandt werden, wurde bereits früher veröffentlicht (Vahrson et al. 1991).

### 3.6.2 Histologie

Folgende histologische Typen des Endometriumkarzinoms waren im untersuchten Patientenkollektiv vorhanden:

- Adenokarzinom, 59,4% (n = 701),
- seröses papilläres Karzinom, 14,7% (n = 174),
- adenosquamöses Karzinom, 9,9% (n = 128),
- Plattenepithelkarzinom, 0,4% (n = 5),
- fehlende bzw. unklare Daten 14,6% (n = 172).

Zusätzlich wurde eine Teilmenge mit insgesamt 183 Endometriumpatientinnen, bei der bereits früher der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie die Wachstumsfaktoren (MIB1, Ki-67 - Antigen) immunhistochemisch bestimmt wurden (Brohn et al. 2004), ebenfalls mit dem BMI korreliert.

### 3.7 Zervixkarzinom

Für die Tumorentität „Zervixkarzinom“ befanden sich, laut Tumordatenbank der Universität Gießen, insgesamt 738 Patientenakten im gynäkologisch - onkologischen Archiv der Frauenklinik. Diese Akten wurden aufgearbeitet und aus ihnen folgende Variablen entnommen:

- Das Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt,
- das Datum der Diagnosestellung,
- der letzte dokumentierte Kontakt mit der jeweiligen Patientin, z.B. der Zeitpunkt des letzten Untersuchungsbefundes oder das bekannte Todesdatum,
- die Information, ob die Patientin aufgrund des Tumor verstorben ist,
- die Körpergröße in Meter [m] zum Diagnosezeitpunkt,
- das Körpergewicht in Kilogramm [kg] zum Diagnosezeitpunkt,
- das Tumorstadium aus dem Histologiebericht,

- das Tumorigradung aus dem Histologiebericht.

Für das Tumorstadium des Zervixkarzinoms existiert ebenfalls eine Klassifikation nach FIGO und pTNM. Zur Vollständigkeit ist auch diese Einteilung im Anhang in Form einer Tabelle abgebildet.

Die Daten des histologischen Gradings des Tumors aus dem Histologiebericht sind ebenfalls auf eine einheitliche Klassifikation [nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer)] bezogen. Diese ist im Anhang abgebildet.

### **3.7.1 Therapie**

Patienten mit Zervixkarzinom wurden auf ihre Operabilität hin untersucht. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der histologische Befund halfen bei der Entscheidungsfindung, ob primär operiert oder mit Bestrahlung behandelt wurde.

Nach 1998 wurde die Bestrahlung generell mit einer platinumhaltigen Chemotherapie kombiniert. Patienten, die primär nur hysterektomiert wurden, erhielten sekundär eine Bestrahlung (Münstedt et al. 2004).

Derzeit werden die Karzinome der Zervix am Universitätsklinikum Gießen wie folgt behandelt:

2 x 10 Gy (Flächendosis) hochdosiert im Afterloading-Verfahren der Vaginalwand und 45 (-51) Gy zweiachsig mit Kobalt -60 geregelter Ausstrahlung (3 x 3 Gy/Woche) zur B-Line (Parametrien) oder 46 Gy auf abdominell gegensätzlich gelegene Felder (5 x 1,8-2 Gy/Woche) und vaginal 50%-geschützt mit oder ohne einer 18 MV Strahlung paraaortal.

Bei einigen Patienten, die eine zu geringe Strahlensensibilität aufwiesen, wurde die Dosis auf 60 Gy im Beckenbereich auf jeweils gegenüberliegenden Seiten erhöht. Einzeldosen waren bis zum Ende des Jahres 1993 2 Gy, danach 1,8 Gy.

### **3.7.2 Histologie**

Folgende histologische Tumortypen ließen sich bei diesem Patientengut finden:

- Plattenepithelkarzinom, 65,5% (n = 484),
- Adenokarzinom, 11,5% (n = 85),

- Karzinom in Situ, 6,9% (n = 51),
- Unklare oder fehlende Daten, 16,1% (n = 119).

### 3.8 Ovarialkarzinom

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 824 Frauen mit gesicherter Diagnose Ovarialkarzinom. Aus den Akten dieser Patientinnen wurden folgende Informationen gewonnen:

- Das Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt,
- das Datum der Diagnosestellung,
- der letzte dokumentierte Kontakt mit der jeweiligen Patientin, z. B. der Zeitpunkt des letzten Untersuchungsbefundes oder das bekannte Todesdatum,
- die Information, ob die Patientin aufgrund des Tumor verstorben ist,
- die Körpergröße in Meter [m] zum Diagnosezeitpunkt,
- das Körpergewicht in Kilogramm [kg] zum Diagnosezeitpunkt,
- das Tumorstadium aus dem Histologiebericht,
- das Tumorgrading aus dem Histologiebericht.

Der aus dem Histologiebericht entnommene Wert des Tumorstadiums entsprach jeweils der offiziellen Klassifikation nach pTNM und Figo für das Ovarialkarzinom. Diese ist im Anhang abgebildet.

Das von den Pathologen vergebene Grading für die jeweiligen Tumore entsprach, je nach Tumorbeschaffenheit, der bekannten Klassifikation nach UICC. Diese findet sich ebenfalls im Anhang wieder.

Bei einer Untergruppe von 221 Patienten mit invasivem Ovarialkarzinom konnten die Daten mit immunhistochemischen Informationen ergänzt werden. Die Tumore dieser Patientinnen wurden bereits in anderen Studien immunhistochemisch auf verschiedene biologische Marker hin untersucht (Münstedt et al. 2000; von Georgi et al. 2003; Franke et al. 2003; Münstedt et al. 2004).

Das waren im Einzelnen:

- Östrogenrezeptorstatus,
- Progesteronrezeptorstatus,
- Tumormarker CA125,
- Tumormarker CA153,
- Tumormarker CEA,
- Neoangiogenesefaktor CD31,
- Proliferationsfaktor Ki-67 - Antigen/MIB1,
- Onkoprotein c-erbB-2,
- Onkoprotein bcl-2,
- Fibronectin.

### **3.8.1 Therapie**

Alle Patienten mit Ovarialkarzinom wurden operiert. Diejenigen Patienten mit auf die Ovarien begrenzten Tumoren (FIGO Stadien Ia und Ib) und geringem Grading (Grad 1 und 2) erhielten keine adjuvante Behandlung. Patienten mit frühzeitig erkannter Erkrankung wurden mit intraperitonealer Bestrahlung behandelt. Dabei kam entweder verchromtes Phosphat ( $P^{32}$ ) oder radioaktives Gold zum Einsatz und/oder eine Chemotherapie. Bis 1996 wurde hauptsächlich die PEC-Strategie angewandt (Cisplatin,  $50 \text{ mg/m}^2$ ; Epirubicin,  $60 \text{ mg/m}^2$  und Cylophosphamide,  $500 \text{ mg/m}^2$ ; q28). Danach wurde Carboplatin mit Paclitaxel kombiniert. Patienten mit weiter fortgeschrittener Krankheit vor 1998 wurden mit einer Chemotherapie in Kombination mit Bestrahlung in open - field - Technik ( $2 \times 15 \text{ Gy}$ ) behandelt.

### **3.8.2 Histologie**

Folgende Histologien wurden bei den Ovarialkarzinompatientinnen gefunden:

- Serös papillär, 46,7% (n = 385),
- endometrial, 7,5% (n = 62),
- muzinös, 6,9% (n = 57),

- klarzellig, 1,2% (n = 10),
- unklar/fehlend, 37,6% (n = 310).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse zum Endometriumkarzinom

Von den Patientinnen, die im Studienzeitraum an einem Endometriumkarzinom behandelt wurden, konnten von insgesamt 1180 Patientinnen die notwendigen Datensätze herausgefunden werden. Mit diesen Patientendaten ergaben sich die folgenden Berechnungen und Ergebnisse:

Die demographischen und klinischen Patientendaten wie Alter, Überlebenszeit, Tumorstadium, Tumorgrading und BMI sind übersichtlich in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tumorstadium und Tumorgrading erwiesen sich als gute prognostische Faktoren für das Überleben eines Endometriumkarzinoms

(Log rank<sub>stage</sub> = 221,2; df = 9; p < 0,001; Log rank<sub>grading</sub> = 70,6; df = 2; p < 0,001).

Mittels bivariater Korrelationen ergab sich, dass übergewichtige Patientinnen, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell eher jünger waren

( $r_{age} = -0,152$ ; p < 0,001).

Gleichermaßen waren bei diesen Patientinnen die Tumorstadien weniger weit fortgeschritten ( $r_{stage} = -0,111$ ; p = 0,001;).

Das Tumorgrading stellte sich als besser differenziert heraus

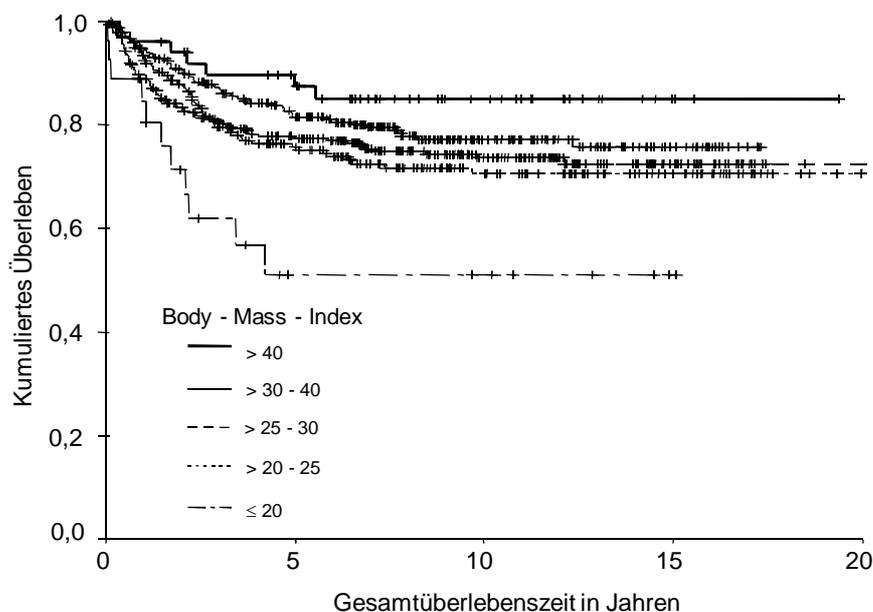
( $r_{grading} = -0,072$ ; p = 0,010).

Die Analysen mit Kaplan - Meier - Überlebenskurven ergaben einen günstigen Effekt von Übergewicht bzw. eines hohen BMI auf die Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen (Log rank = 15,3; df = 4; p = 0,004; Abb. 3).

**Tabelle 4 Alter, Überlebenszeit, Tumorstadium, Tumorgrading (FIGO) und BMI des Kollektivs mit Endometriumkarzinom (prozentuale Angaben in Klammern)**

| Variable  | Endometriumkarzinom (n = 1180) |
|---|--------------------------------|
| <b>Alter [Jahre]</b>  |                                |
| Median  | 67,9                           |
| Mittelwert ± SD   | 68,0 ± 10,5                    |
| <b>Überlebenszeit von Patienten mit tumorassoziiertem Tod [Jahre]</b> |                                |
| Median  | 1,7                            |
| Mittelwert ± SD   | 2,3 ± 2,3                      |
| <b>Nachbeobachtungszeit [Jahre]</b>                                   |                                |
| Median  | 6,2                            |
| Mittelwert ± SD   | 6,7 ± 5,0                      |
| <b>Tumorstadium (FIGO)</b>  | <b>Anzahl (Prozent)</b>        |
| I   | 786 (66,6)                     |
| II  | 150 (12,7)                     |
| III   | 105 (8,9)                      |
| IV  | 27 (2,3)                       |
| Unbekannt   | 112 (9,5)                      |
| <b>Histologisches Grading</b>   | <b>Anzahl (Prozent)</b>        |
| I   | 212 (18,0)                     |
| II  | 620 (52,5)                     |
| III   | 249 (21,1)                     |
| Unbekannt   | 99 (8,4)                       |
| <b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>                             | <b>Anzahl (Prozent)</b>        |
| ≤ 20  | 30 (2,5)                       |
| 20,1 - 25   | 242 (20,5)                     |
| 25,1 - 30,0   | 328 (27,8)                     |
| 30,1 - 40,0   | 322 (27,3)                     |
| > 40,1  | 55 (4,7)                       |
| Unbekannt   | 203 (17,2)                     |

Endometriumkarzinom



**Abb. 3 Einfluss des BMI auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom (Kaplan - Meier - Überlebensfunktionen, Log rank = 15,3; df = 4; p = 0,004)**

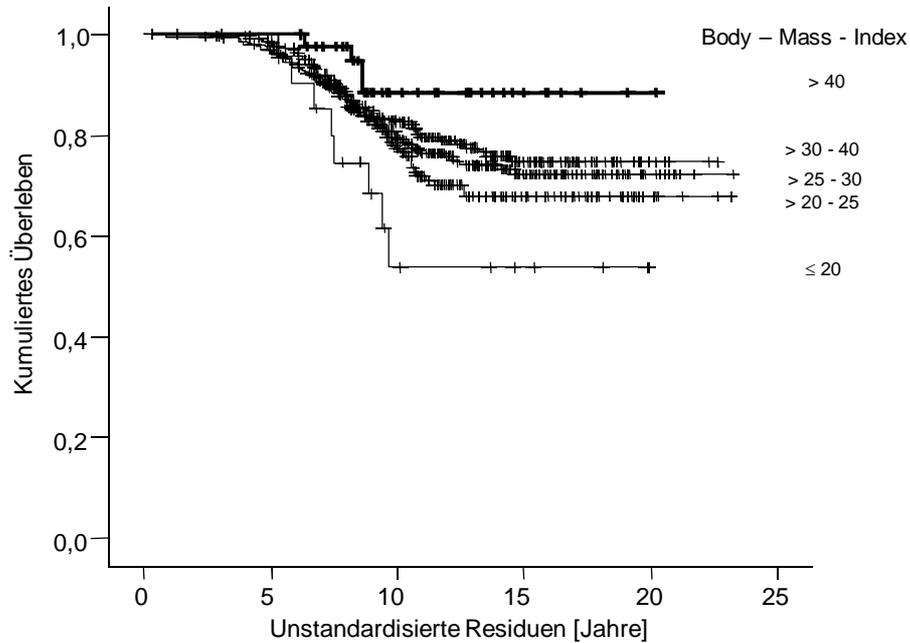
**Tabelle 5 Mittlere Überlebenszeit von Patienten, die am Endometriumkarzinom verstorben sind, geordnet nach BMI - Kategorien**

| BMI - Kategorie [kg/m <sup>2</sup> ] | Mittlere Überlebenszeit in Jahren | Standardfehler |
|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| ≤ 20                                 | 1,48                              | 0,42           |
| > 20 - 25                            | 1,19                              | 0,16           |
| > 25 - 30                            | 2,02                              | 0,28           |
| > 30 - 40                            | 2,16                              | 0,31           |
| > 40                                 | 2,16                              | 0,56           |

Anhand multifaktorieller Kaplan - Meier - Regressionsanalysen, die unter Berücksichtigung und Herausrechnung von Tumorstadium und Tumorgrading bei der Datenverarbeitung erstellt werden konnten, ergaben sich folgende Ergebnisse:

Der BMI stellte sich hier als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben bei Endometriumkarzinom dar. Ebenfalls zeigte sich bei diesen Auswertungen ein besseres Überleben übergewichtiger Patientinnen in der Studie (Log rank = 9,53; df = 4; p = 0,049; p<sub>beta</sub> < 0,001; R = 0,497; Abb 4).

Multifaktorielle Kaplan Meier Analyse - Endometriumkarzinom



**Abb. 4 Einfluss des BMI auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Endometriumkarzinom (Multifaktorielle Kaplan - Meier - Residual - Überlebensanalyse unter Berücksichtigung von Alter, Tumorstadium und Tumorgrading; Log rank = 9,53; df = 4; p = 0,049)**

In der Cox Regressionsanalyse zeigte sich ein starker Trend hinsichtlich einer linearen Verbindung zwischen Gesamtüberleben und dem Body - Mass - Index (siehe Tab. 6).

**Tabelle 6 Cox - Regressionsanalyse für das Endometriumkarzinom ( $\chi^2 = 189,53$ ; df = 4; p < 0,001)**

|                | B      | SE    | Wald   | df | Signifikanz | Exp (B) | 95% Konfidenzintervall für Exp (B) |       |
|----------------|--------|-------|--------|----|-------------|---------|------------------------------------|-------|
|                |        |       |        |    |             |         | Lower                              | Upper |
| <b>Alter</b>   | 0,035  | 0,008 | 18,595 | 1  | 0,000       | 1,036   | 1,019                              | 1,053 |
| <b>Grading</b> | 0,457  | 0,124 | 13,596 | 1  | 0,000       | 1,579   | 1,239                              | 2,013 |
| <b>Stadium</b> | 0,261  | 0,027 | 93,391 | 1  | 0,000       | 1,298   | 1,231                              | 1,368 |
| <b>BMI</b>     | -0,023 | 0,014 | 2,921  | 1  | 0,087       | 0,977   | 0,951                              | 1,003 |

### 4.1.1 Ergebnisse der Untergruppe

In den 183 Fällen, bei denen der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus der Patientinnen bestimmt werden konnte, fand sich weder ein Zusammenhang zwischen dem Body - Mass - Index und Expression dieser Rezeptoren, noch zwischen dem BMI und den Tumorwachstumsfaktoren.

## 4.2 Ergebnisse zum Zervixkarzinom

Aus dem gynäkologischen Tumorarchiv der Universität Gießen ließen sich insgesamt 738 Patienten identifizieren, die infolge eines Zervixkarzinoms im oben genannten Zeitraum behandelt wurden. Von diesen Patientinnen konnten die erforderlichen Datensätze ermittelt werden, um mit den Auswertungen zu beginnen.

Die demographischen und klinischen Patientendaten wie Alter, Überlebenszeit, Tumorstadium, Tumorgrading und BMI sind übersichtlich in Tabelle 7 zusammengefasst.

Das Tumorstadium und das Tumorgrading konnten als Prognosefaktor für das Überleben eines Zervixkarzinoms bestätigt werden (Log rank<sub>stadium</sub> = 180,9; df = 10; p = 0,001; Log rank<sub>grading</sub> = 10,4; df = 2; p = 0,006).

Bivariate Korrelationen zeigten, dass am Zervixkarzinom erkrankte Patientinnen, eher Patientinnen im fortgeschrittenen Alter sind (r = 0,168; p < 0,001).

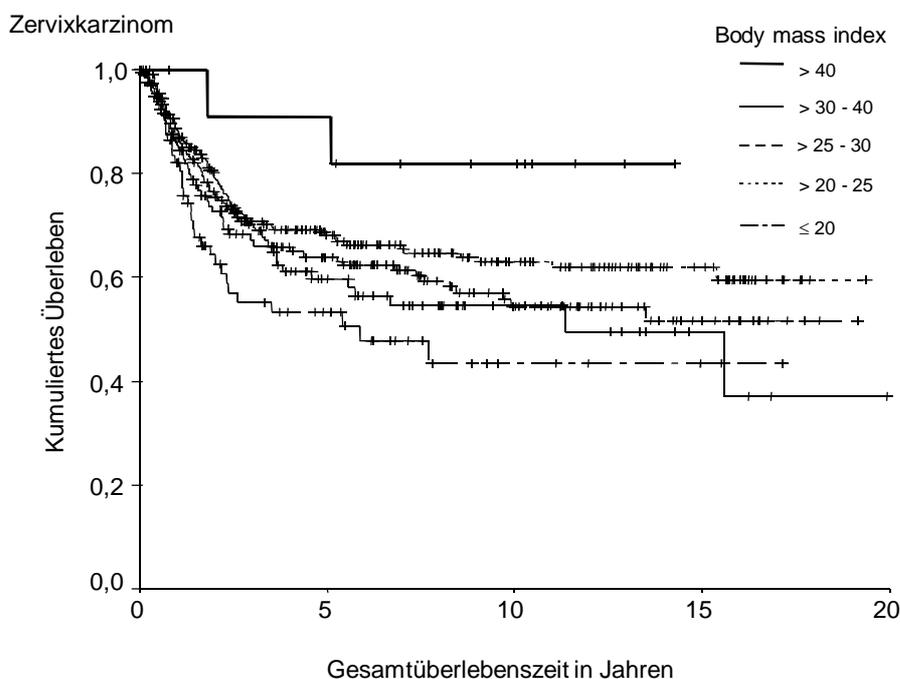
Die Daten zeigten, dass es keinen Einfluss des BMI auf das Tumorstadium, das Tumorgrading oder auf den histologischen Typ gibt.

Unter Verwendung von Kaplan - Meier - Überlebenskurven für die Analyse des Überlebens von Zervixkarzinompatientinnen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Patientinnen mit einem BMI > 40 haben eine bessere Prognose als Patientinnen mit normalem Körpergewicht oder mit Untergewicht (Log rank = 11,1; df = 4; p = 0,026; Abb. 5).

**Tabelle 7 Alter, Überlebenszeit, Tumorstadium, Tumorgrading (FIGO) und BMI des Kollektivs mit Zervixkarzinom (prozentuale Angaben in Klammern)**

| <b>Variable</b>  | <b>Zervixkarzinom (n = 738)</b> |
|--|---------------------------------|
| <b>Alter [Jahre]</b>   |                                 |
| Median   | 58,6                            |
| Mittelwert ± SD  | 57,4 ± 16,8                     |
| <b>Überlebenszeit von Patienten mit tumorassoziertem Tod [Jahre]</b> |                                 |
| Median   | 1,3                             |
| Mittelwert ± SD  | 2,2 ± 2,5                       |
| <b>Nachbeobachtungszeit [Jahre]</b>                                  |                                 |
| Median   | 3,4                             |
| Mittelwert ± SD  | 5,2 ± 4,9                       |
| <b>Tumorstadium (FIGO)</b>   | <b>Anzahl (Prozent)</b>         |
| I  | 231 (31,3)                      |
| II   | 237 (32,1)                      |
| III  | 147 (19,9)                      |
| IV   | 48 (6,5)                        |
| Unbekannt  | 76 (10,3)                       |
| <b>Histologisches Grading</b>  | <b>Anzahl (Prozent)</b>         |
| I  | 20 (2,7)                        |
| II   | 311 (42,1)                      |
| III  | 240 (32,5)                      |
| Unbekannt  | 168 (22,7)                      |
| <b>Body - Mass - Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>                        | <b>Anzahl (Prozent)</b>         |
| ≤ 20   | 78 (10,6)                       |
| 20,1 - 25  | 258 (34,9)                      |
| 25,1 - 30,0  | 202 (27,3)                      |
| 30,1 - 40,0  | 111 (15,0)                      |
| > 40,1   | 13 (1,8)                        |
| Unbekannt  | 77 (10,4)                       |



**Abb. 5 Einfluss des BMI auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Zervixkarzinom (Kaplan - Meier - Überlebensanalyse; Log rank = 11,1; df = 4; p = 0,026)**

**Tabelle 8 Mittlere Überlebenszeit von Patienten, die am Zervixkarzinom verstorben sind, geordnet nach BMI - Kategorien**

| BMI Kategorie [kg/m <sup>2</sup> ] | Mittlere Überlebenszeit in Jahren | Standardfehler |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| ≤ 20                               | 1,14                              | 0,17           |
| > 20 - 25                          | 1,68                              | 0,25           |
| > 25 - 30                          | 1,66                              | 0,23           |
| >30 - 40                           | 1,36                              | 0,24           |
| > 40                               | 1,79                              | 0,27           |

Unter Berücksichtigung von Tumorstadium und Tumorgrading, zeigten die multifaktoriellen Kaplan - Meier - Regressionsanalysen Folgendes:

Es konnte nur eine Tendenz für das bessere Überleben übergewichtiger Frauen mit Zervixkarzinom festgestellt werden (p = 0,088; Funktion des Regressions - Modells  $p_{\text{beta}} < 0,001$ ; R = 0,345).

Dies bestätigt den prognostischen Wert des Body - Mass - Indexes.

Mit der Cox - Regressionsanalyse konnte ein günstiger Einfluss deutlich gezeigt werden (Tab. 9).

**Tabelle 9 Cox - Regressionsanalyse für das Zervixkarzinom ( $\chi^2 = 141,30$ ;  $df = 4$ ;  $p < 0,001$ ). Variablen im Gleichgewicht**

|                | B      | SE    | Wald   | df | Signifikanz | Exp (B) | 95% Konfidenzintervall für Exp (B) |       |
|----------------|--------|-------|--------|----|-------------|---------|------------------------------------|-------|
|                |        |       |        |    |             |         | Lower                              | Upper |
| <b>Grading</b> | 0,295  | 0,136 | 4,494  | 1  | 0,030       | 1,343   | 1,029                              | 1,753 |
| <b>Stadium</b> | 0,803  | 0,084 | 92,101 | 1  | 0,000       | 2,233   | 1,895                              | 2,631 |
| <b>Alter</b>   | 0,019  | 0,005 | 14,413 | 1  | 0,000       | 1,019   | 1,009                              | 1,029 |
| <b>BMI</b>     | -0,035 | 0,015 | 5,905  | 1  | 0,015       | 0,965   | 0,938                              | 0,993 |

### 4.3 Ergebnisse zum Ovarialkarzinom

Aus dem Archiv der Universitätsfrauenklinik in Gießen fanden sich 824 Datensätze von Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom in oben genannter Klinik behandelt wurden. Ausgehend von diesen Daten wurden die folgenden Ergebnisse berechnet:

Die Charakteristika der Studienteilnehmer wie Alter, Überlebenszeit, Tumorstadium, Tumorgrading und BMI, sind übersichtlich in Tabelle 10 zusammengefasst.

Ein höchst signifikanter Zusammenhang für das Überleben eines Ovarialkarzinoms ergab sich für die bereits etablierten prognostischen Faktoren Tumorstadium und Tumorgrading der Patientinnen bei Diagnosestellung (Log rank<sub>stadium</sub> = 214,3,  $df = 9$ ,  $p < 0,0001$ ; Log rank<sub>grading</sub> = 59,9,  $df = 2$ ,  $p < 0,001$ ).

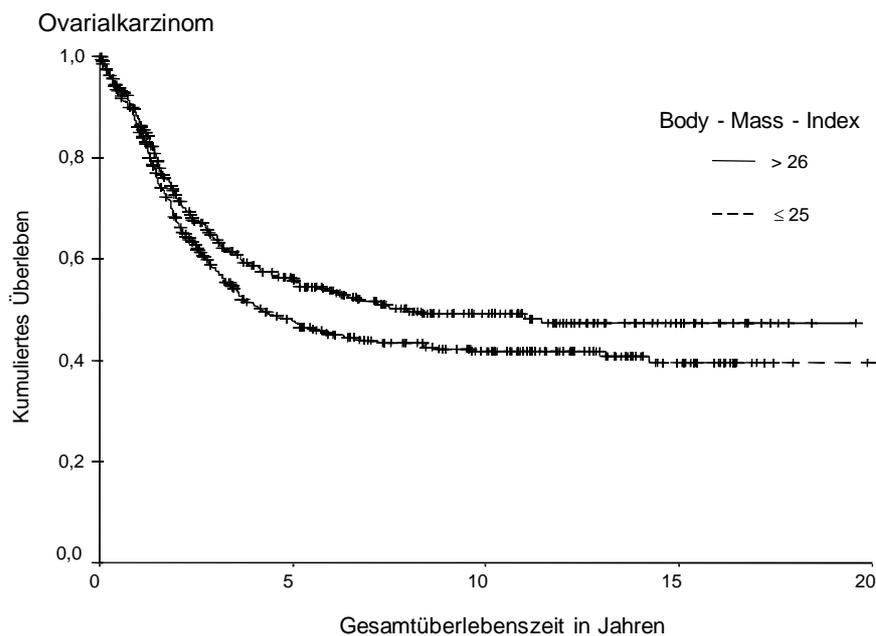
Ein schwaches Signifikanzniveau erreichte nur die Korrelation zwischen dem BMI und dem Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung ( $r = 0,095$ ,  $p = 0,007$ ).

Dagegen konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen BMI und Tumorstadium, Tumorgrading und dem histologischen Tumortyp gezeigt werden.

Kreuztabellen konnten keinen Einfluss des BMI auf den histologischen Tumortyp zeigen.

Mit Kaplan - Meier - Überlebenskurven, die unter Verwendung der BMI - Kategorien der deutschen Gesellschaft für Ernährung mit den Daten erstellt wurden, konnten kein signifikantes Resultat erzielen.

Unter Aufspaltung der Kollektive bei einem Body - Mass - Index von  $25 \text{ kg/m}^2$  konnte jedoch eine Trend hin zu längeren Überleben bei übergewichtigen Patientinnen festgestellt werden (Log rank<sub>stadium</sub> = 3,74; df = 1; p = 0,053; Abb. 6).



**Abb. 6 Einfluss des BMI auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Ovarialkarzinom (Kaplan - Meier - Überlebensanalyse; Log rank = 3,74; df = 1; p = 0,053)**

**Tabelle 10 Alter, Überlebenszeit, Tumorstadium, Tumorgrading (FIGO) und BMI des Kollektivs mit Ovarialkarzinom (prozentuale Angaben in Klammern)**

| <b>Variable</b>  | <b>Ovarialkarzinom (n = 824)</b> |
|--|----------------------------------|
| <b>Alter [Jahre]</b>   |                                  |
| Median   | 60,5                             |
| Mittelwert ± SD  | 60,9 ± 13,1                      |
| <b>Überlebenszeit von Patienten mit tumorassoziertem Tod [Jahre]</b> |                                  |
| Median   | 1,6                              |
| Mittelwert ± SD  | 2,2 ± 2,0                        |
| <b>Nachbeobachtungszeit [Jahre]</b>                                  |                                  |
| Median   | 5,13                             |
| Mittelwert ± SD  | 3,1 ± 4,9                        |
| <b>Tumorstadium (FIGO)</b>   | <b>Anzahl (Prozent)</b>          |
| I  | 147 (17,8)                       |
| II   | 101 (12,3)                       |
| III  | 379 (46,0)                       |
| IV   | 29 (3,5)                         |
| Unbekannt  | 198 (24,0)                       |
| <b>Histologisches Grading</b>  | <b>Anzahl (Prozent)</b>          |
| I  | 73 (8,9)                         |
| II   | 264 (32,0)                       |
| III  | 332 (40,3)                       |
| Unbekannt  | 155 (18,8)                       |
| <b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>                            | <b>Anzahl (Prozent)</b>          |
| ≤ 20   | 84 (10,2)                        |
| 20,1 - 25  | 330 (40,0)                       |
| 25,1 - 30,0  | 258 (31,3)                       |
| 30,1 - 40,0  | 118 (14,3)                       |
| > 40,1   | 4 (0,5)                          |
| Unbekannt  | 30 (3,6)                         |

Betrachtet man nur das seröse Ovarialkarzinom, so ergibt sich ein ähnliches Bild bei den Kaplan - Meier - Überlebenskurven. Dieses Ergebnis wurde statistisch jedoch nicht signifikant.

Auch bei Beschränkung der Analysen auf Patienten mit verschiedenen Tumorstadien mit und ohne postoperativen Tumorresiduen oder bei Reduzierung auf Patienten mit und ohne Nachweis der Krankheit nach Beendigung der ersten Behandlung, konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

Das Gesamtüberleben von Patienten, unabhängig von Tumor-bedingtem Sterben (Geburt bis zum Todeszeitpunkt, Diagnose von Ovarialkarzinom bis zum Todeszeitpunkt), zeigte auch keinen signifikanten Einfluss von Fettleibigkeit.

**Tabelle 11 Mittlere Überlebenszeit von Patienten, die am Ovarialkarzinom verstorben sind, geordnet nach BMI - Kategorien**

| BMI Kategorie [kg/m <sup>2</sup> ] | Mittlere Überlebenszeit in Jahren | Standardfehler |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| ≤ 20                               | 1,62                              | 0,28           |
| > 20 - 25                          | 1,69                              | 0,14           |
| > 25 - 30                          | 1,48                              | 0,08           |
| >30 - 40                           | 1,92                              | 0,35           |
| > 40                               | 3,44                              | 0,09           |

#### 4.3.1 Ergebnisse der Untergruppe

In einer detaillierteren Analyse einer Untergruppe von 221 Fällen wurde der BMI der Patienten mit verschiedenen molekularen Faktoren korreliert.

Tumor - Wachstumsfraktion und Tumorangiogenese, Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression, Expression von bcl-2, c-erb-B2 und Fibronectin, sowie CA-125, CA15-3 und CEA zeigten allesamt keine Korrelation mit dem Body - Mass - Index.

Nur für die Expression des c-erb-B2 Markers in Tumorzellen bei fettleibigen Patientinnen in Korrelation mit dem BMI zeigte sich eine schwache Signifikanz ( $r = -0,142$ ;  $p = 0,039$ ).

In dieser Untergruppe konnte mit der multifaktoriellen Kaplan - Meier - Analyse kein nachteiliger Effekt der Adipositas gezeigt werden. Dabei wurden alle relevanten Prognosefaktoren verwendet, inklusive der Punkte postoperatives Gewicht und Ergebnis der Behandlung.

## **5 Diskussion**

Adipositas und Übergewicht sind keine unbekannt Themen in der Medizin. Im Gegenteil, dieser Themenbereich ist ständig Gegenstand von Forschungen in der ganzen Welt. Dies liegt unter anderem daran, dass Übergewicht und Fettleibigkeit in zunehmendem Maße Auslöser für Gesundheitsprobleme und auch eine Gesundheitsproblematik an sich sind, die die ganze Welt betreffen (WHO 2000). Bereits im Jahre 1995 wurde festgestellt, dass sich im Zeitraum von 1985 bis 1995 das Vorkommen von Fettleibigkeit in den Bevölkerungen der Mehrzahl der europäischen Länder von 10% auf 40% erhöhte (Seidel et al. 1995). Mittlerweile ist die Hälfte aller Erwachsenen in der Europaregion der WHO (World Health Organisation) übergewichtig. Davon ist ein Drittel dieser Leute bereits fettleibig, und die Zahlen wachsen rasant an (www.euro.who.int 2007; WHO 2006). Bis 2010 werden ca. 150 Millionen übergewichtige Einwohner in Europa erwartet (Francesco et al. 2007).

Bergmann et al. (1999) beschrieb in diesem Zusammenhang eine Trendzunahme von ansteigendem durchschnittlichem Körpergewicht in Deutschland. Fünfzig Prozent der erwachsenen Bevölkerung waren demnach schon übergewichtig und 20% davon bereits fettleibig.

Aktuelle Daten bestätigen diesen Trend. Die Tendenz der Zunahme an übergewichtigen und fettleibigen Menschen in Deutschland konnte nicht gestoppt werden. Laut Regierungsangaben sind jetzt aktuell ca. 42% der Frauen und sogar 58% der Männer in Deutschland übergewichtig (ZDF 2007).

Diese Fakten können für die Bevölkerung schwerwiegende Folgen bedeuten. Hinsichtlich dieser Thematik wurden bereits vielfach Zusammenhänge zwischen dem Auftreten und Entstehen von Karzinomen untersucht. Moderates und starkes Übergewicht sind, besonders bei Frauen, entsprechend Studien der WHO direkt mit

dem Risiko einer erhöhten Gesamtsterblichkeit verbunden. Zudem steigere es das Risiko, an kardiovaskulären Krankheiten, Typ II Diabetes, Bluthochdruck, Schlaganfällen, Depressionen, Arthritis und an bestimmten Krebsarten zu erkranken (WHO 2000; IARC 2002). Møller et al. (1994) und auch Roe et al. (1991) beschäftigten sich unter anderem in ihren Studien mit diesem Thema. Dabei konnten sie zeigen, dass Fettleibigkeit das Risiko um 16% steigern kann, an einem bösartigen Tumor zu erkranken.

Unter anderem konnte ein erhöhtes Auftreten von Karzinomen bei fettleibigen Patientinnen für Cervix- Endometrium-, Ovarial-, Gallenblasen- und Mammakarzinomen im Vergleich zu nicht fettleibigen Damen gezeigt werden (Garfinkel et al. 1985).

Speziell für das Endometriumkarzinom stellte Weiderpass et al. (2000) folgendes fest: Übergewichtige Frauen mit einem Body - Mass - Index von 28 bis 29,99 haben im Vergleich zu schlanken Frauen mit einem Body - Mass - Index unter 22,5 einen Risikozuwachs von 50%, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.

Für fettleibige Frauen mit einem BMI von 30 bis 33,99 kg/m<sup>2</sup> ergab sich bereits eine dreifache Risikoerhöhung, und für extrem fettleibige Frauen (BMI > 34 kg/m<sup>2</sup>) zeigte sich sogar eine sechsfache Risikosteigerung.

Ein Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und dem Auftreten des Endometriumkarzinoms erwies sich auch noch in weiteren Studien (IARC 2002; Schouten et al. 2004).

Die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen konnten zeigen, dass der Body - Mass - Index keinen nachteiligen Einfluss auf schwache Prognosefaktoren oder die Prognose selbst bei Patienten mit Endometrium-, Zervix- oder Ovarialkarzinomen hat. Es konnte sogar ein schwacher, aber signifikanter Vorteil im Überleben von fettleibigen Patienten gefunden werden.

Interessanterweise unterschieden sich dabei der Einfluss von Alter, Tumorstadium und Tumorgrading bei Patienten mit Endometrium- und Zervixkarzinomen. Während fettleibige Patientinnen mit Endometriumkarzinom tendenziell eher jünger waren, schien es genau anders bei Zervixkarzinompatientinnen zu sein.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der drei Tumorentitäten stellte sich heraus, dass der vorteilhafte Effekt von Adipositas mehr bei Patientinnen mit Endometrium- und Zervixkarzinomen auftritt und weniger deutlich bei denjenigen mit Ovarialkarzinomen ist.

Nach aktuellem Wissenstand ist diese Arbeit die erste detaillierte Analyse über den Einfluss des BMI auf die Tumorbiologie und das Überleben. Dabei wurde ein insgesamt über 2000 Patientinnen umfassendes Kollektiv untersucht.

Im Bereich der Studien für das Endometriumkarzinom und das Ovarialkarzinom konnten für diese Fragestellung von mir bisher keine vergleichbaren Studien ausfindig gemacht werden, die eine annähernd große Fallzahl aufweisen konnten. Für das Zervixkarzinom existierten bisher noch überhaupt keine Studien zu dieser Fragestellung. Hierbei sind diese Ergebnisse sogar die ersten Veröffentlichungen auf diesem Gebiet.

Das retrospektive Studiendesign hat natürlich seine Grenzen und Schwächen.

So konnten leider nicht die gesamten Kofaktoren in allen Fällen bestimmt werden. Dazu wurden noch, v.a. bei älteren Patienten, einige Lymphadenektomien durchgeführt, die eventuell dazu geführt haben könnten, dass die Tumorstadien als zu gering eingestuft wurden.

Zudem konnte leider nicht festgestellt werden, ob die Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prä- oder postmenopausal waren. Dies ist deshalb wichtig, da der Hormonstatus eng mit der Entstehung von einigen Karzinomen verbunden ist und somit auch auf die Mortalität Einfluss hat (Reeves et al. 2007).

Diese Studie hat jedoch auch ihre Stärken. Die Klinik, in der die Studie durchgeführt wurde, war lange Zeit während des Studienzeitraums die einzige Einrichtung in der Region der Stadt Gießen, in der Chemo- und Strahlentherapie angeboten wurden. So gab es kaum Lücken in der Erhebung der Patientinnen.

In der Universitätsklinik Gießen wurde die Nachbeobachtung und -recherche der Patienten sehr sorgfältig betrieben. Dies ist sehr wichtig für die Erhebungen von Kaplan - Meier - Überlebenskurven. Generell wurde der Überlebensstatus der

Patienten jährlich durch Befragung erhoben, und es wurde versucht, auch die eventuellen Todesursachen festzustellen.

Zudem konnte auch schon früher nachgewiesen werden, dass retrospektive Analysen gut geeignet sind, das Ausmaß und die Qualität von Behandlungen darzustellen (Benson et al. 2000).

## **5.1 Ergebniszusammenfassungen**

In einem Kollektiv von 1180 Patientinnen mit Endometriumkarzinom zeigte sich, dass fettleibige Patientinnen tendenziell eher jünger waren, geringere Tumorstadien und besser differenzierte Tumore aufwiesen. Tumorgrading und Tumorstadium erwiesen sich als Prognosefaktoren. Der BMI konnte als ein unabhängiger Faktor mit prognostischer Potenz bewiesen werden. Ferner stellte sich ein günstigeres Überleben von Patientinnen mit hohem Body - Mass - Index heraus. Zusammenhänge des BMI mit der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren bzw. der Tumorstadiumsfraction zeigten sich nicht.

738 Datensätze von Zervixkarzinompatientinnen flossen in die Auswertungen der Ergebnisse ein. Dabei stellten sich sowohl das Tumorgrading als auch das Tumorstadium als Prognosefaktor für das Überleben heraus. Weder wurde eine Wechselbeziehung zwischen BMI und Tumorstadium, noch zwischen BMI und Tumorgrading und histologischem Typ gefunden. Die Patientinnen waren zum Diagnosezeitpunkt tendenziell eher älter. Verschiedene Analysen ergaben, dass Patientinnen mit hohem BMI eine bessere Prognose hinsichtlich ihrer Krankheit aufweisen. Mit einer anderen Analyse zeichnete sich ein Trend hin zum günstigeren Überleben von fettleibigen Patientinnen ab. Dadurch bestätigte sich der prognostische Wert des BMI.

Die Berechnungen mit den insgesamt 824 Datensätzen von Ovarialkarzinom-Patientinnen ergaben eine hohe Signifikanz für die Prognosefaktoren Tumorstadium und Tumorgrading. Man konnte nur eine schwache Beziehung zwischen BMI und dem Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung feststellen. Ein Einfluss des BMI auf den Tumortyp, das Tumorstadium und das Tumorgrading konnte nicht erkannt werden. Es zeigte sich ein Trend, dass fettleibige Patienten eine bessere 5-Jahres-Prognose haben.

In der 221 Fälle umfassenden Untergruppe ergaben sich keine Korrelationen des BMI mit den molekularen Faktoren Tumorstromungsfraktion, Tumorstromungsangiogenese, Östrogenrezeptorexpression, Progesteronrezeptorexpression, bcl-2, c-erb-2, Fibronectin, CA-125, CA15-3 und CEA. Nur die c-erb-B2-Expression zeigte sich bei der Gruppe der Fettleibigen mit einer geringen Häufigkeit. In dieser Untergruppe konnte kein nachteiliger Effekt von Fettleibigkeit auf das Überleben gezeigt werden.

## **5.2 Das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung**

### **5.2.1 Endometriumkarzinom**

Das Alter des untersuchten Kollektivs der Patientinnen mit Endometriumkarzinom war bei Diagnosestellung im Mittel bei 67,9 Jahren. Da das Durchschnittsalter für eine Erkrankung an Endometriumkarzinom in der Literatur mit 63 Jahren (Creasman et al. 1998) beziehungsweise in einer anderen Studie mit 68 Jahren angegeben (Dietl 2002) wird, entspricht das Alter dieses Kollektivs dem typischen Alter bei Endometriumkarzinom. Es eignete sich somit gut für die weiteren Untersuchungen und Vergleiche.

### **5.2.2 Zervixkarzinom**

Aus den Daten für das Zervixkarzinom ermittelte sich ein Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von 58,6 Jahren. Im Vergleich zu anderen Studien (Lacey et al. 2003; Finan et al. 1998; Wright et al. 1994), in denen das Durchschnittsalter bei 40, 43,7 beziehungsweise 50 Jahren liegt, ist das hier untersuchte Patientenkollektiv älter. Ein Grund dafür mag eventuell die fast dreifach höhere Fallzahl in dieser Studie im Vergleich zu Lacey et al. und Finan et al. sein. Möglicherweise kann auch ein Grund für die Diskrepanz des Durchschnittsalters sein, dass das Zeitintervall zwischen Auftreten und Diagnosestellung von Zervixkarzinom nicht eindeutig mit Hilfe der Literatur festgelegt werden kann.

### **5.2.3 Ovarialkarzinom**

Auch das Kollektiv der Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zeigt Übereinstimmung mit anderen Studien hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung. Dort ergab sich ein

mittleres Alter von 60,5 Jahren (bzw. 58,5 Jahren bei Patientinnen, bei denen zusätzlich immunhistochemische Daten erfasst worden sind). Bisherige Studien zum Thema Ovarialkarzinom zeigen ebenfalls diese Alterspanne bei Diagnose (Engeland et al. 2003; Skírnisdóttir et al. 2007). Das untersuchte Kollektiv stellt auch hier eine typische Gruppe dar, um valide Ergebnisse präsentieren zu können.

## **5.3 Korrelationen zwischen BMI und Alter**

### **5.3.1 Endometriumkarzinom**

In der Literatur mit Bezug auf das Endometriumkarzinom (Temkin et al. 2007; McCourt et al. 2007) wurde bereits veröffentlicht, dass fettleibige Patientinnen mit Endometriumkarzinom bei Diagnosestellung tendenziell eher jünger sind. Dieser Trend konnte auch in der Untersuchung zum Endometriumkarzinom in dieser Studie gezeigt werden. Es ergab sich eine negative Korrelation des BMI mit dem Alter der Patientinnen.

Diese Wechselbeziehung, zunehmendes Alter und abnehmender BMI, könnte eine Folge mehrerer Faktoren sein. Zum einen gibt es einen so genannten Kohorten-Effekt. Dieser besagt, dass in verschiedenen Generationen bzw. Gruppen von Geburtsjahrgängen Unterschiede in vielerlei Hinsicht vorkommen, so zum Beispiel auch im Auftreten von Fettleibigkeit. Der beobachtete Zusammenhang könnte auch durch den frühzeitigen Tod von stark übergewichtigen Frauen und dem dadurch selektiven Überleben von Frauen mit weniger Gewicht zustande gekommen sein. Ein weiterer Aspekt könnte sein, dass der BMI bei Frauen mit zunehmendem Alter, bedingt durch Gewichtsverlust, geringer wird (Seidell et al. 2000; Lehmann et al. 1996; Elia 2001).

### **5.3.2 Zervixkarzinom**

Im Gegensatz dazu ergaben die Ergebnisse für das Zervixkarzinom in dieser Arbeit eine positive Korrelation zwischen BMI und Alter. Dies bedeutet, dass fettleibige Patientinnen bei Diagnosestellung hier tendenziell eher älter sind.

Diese Erkenntnis ist im Einklang mit den Ergebnissen von Ferrante et al. (2007). Zunehmender Body - Mass - Index ist in dessen Studie signifikant mit dem Alter der Patientinnen verbunden.

### **5.3.3 Ovarialkarzinom**

Im untersuchten Kollektiv der Patientinnen mit Ovarialkarzinom ergab sich für fettleibige Patientinnen nur eine geringe Verbindung zum Alter.

Die hier gezeigten Daten für das Ovarialkarzinom, die Bezug nahmen auf die Korrelation Alter und BMI, stellen hier, nach aktuellem Wissenstand, bisher die ersten Daten zu dieser Fragestellung dar.

## **5.4 Korrelationen BMI - Tumorstadium und Tumorgrading**

### **5.4.1 Endometriumkarzinom**

Es konnte gezeigt werden, dass bei dem untersuchten Kollektiv mit wachsendem BMI der Tumor in geringerem Stadium und günstigerem Differenzierungsgrad auftrat. Diese Erkenntnis gleicht den Ergebnissen anderer Studien. In früheren Veröffentlichungen über das Endometriumkarzinom wurden schon Zusammenhänge zwischen Fettleibigkeit und anderen klinisch-pathologischen Eigenschaften des Tumors untersucht. Dabei wurde bereits von einigen Autoren darauf hingewiesen, dass fettleibige Endometriumkarzinompatientinnen dazu tendieren, eher weniger aggressive Tumore sowohl in Bezug auf Tumorstadium, Tumorgrading und auch Tumorphistologie zu entwickeln (Pavelka et al. 2004; Anderson et al. 1996; Everett et al. 2003; Temkin et al. 2007; McCourt et al. 2007).

Ein weiterer Autor (Gates et al. 2006) beschrieb dazu folgendes: Geringerer BMI korreliert in seiner Untersuchung mit höherem Tumorstadium. Im Umkehrschluss bestätigt die Studie von Gates et al. damit die These dieser Arbeit.

Dahingehend erkannte auch Duska (2001) einen Trend in ihrer Studie. Geringerer BMI war dort verbunden mit einem erhöhten Risiko, an einer Tumorerkrankung im

höheren Stadium und mit gefährlicherer Histologie zu leiden. Allerdings erreichte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz.

Durch diese vielfältige Bestätigung in der Literatur, wurde in dieser Arbeit der Verdacht für günstigeres Überleben mit Fettleibigkeit bei Endometriumkarzinom ebenfalls bestärkt.

#### **5.4.2 Zervixkarzinom**

Im Gegensatz zum Endometriumkarzinom konnte bei den Untersuchungen zum Zervixkarzinom kein Zusammenhang zwischen Body - Mass - Index und Tumorstadium bzw. BMI und Tumorgrading festgestellt werden.

Bezüglich des Zusammenhangs von BMI und Tumorgrading, stellt dieses Ergebnis, nach dem derzeitigen Wissensstand, das Einzige in der Literatur dar.

Für die Fragestellung zum Tumorstadium fand sich in der Literatur eine vergleichbare Quelle. Lacey et al. (2003) zeigte in einer Studie mit 263 Zervixkarzinompatienten (darunter 124 Adenokarzinome) im Unterschied zu dieser Studie eine signifikante Verbindung zwischen BMI und Tumorstadium bei Fällen mit Adenokarzinom. In Fällen von Plattenepitheltumoren konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Der Unterschied zu der Studie von Lacey et al. wird wahrscheinlich auf verschiedene Gründe zurückzuführen sein: Zum einen auf die Kollektivgröße, die bei Lacey et al. bedeutend kleiner ist, und zum anderen wurde in dieser Arbeit (im Gegensatz zu Lacey et al.) die Histologie im Gesamten betrachtet. Für zukünftige Studien wäre es eventuell hilfreich, generell und bei jeder Fragestellung auf die einzelnen Histologien einzugehen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen.

#### **5.4.3 Ovarialkarzinom**

Bei Untersuchung der Fragestellung in Bezug auf das Ovarialkarzinom finden sich in der Literatur verschiedene Meinungen.

In dieser Studie und auch bei Min Zhang et al. (2005) gibt es keinen Zusammenhang zwischen Stadium der Tumorerkrankung und dem Body - Mass - Index. Pavelka et

al. (2006) und auch Skírnisdóttir et al. (2007) zeigten jedoch das Gegenteil. Bei ihnen korrelierte das Stadium der Tumorerkrankung mit dem BMI.

In der Studie von Skírnisdóttir et al. wurden jedoch nur Patientinnen in die Studie mit eingeschlossen, die an Ovarialkarzinomen in den Stadien IA bis IIC litten, wohingegen in dieser vorliegenden Studie das gesamte Spektrum miteinbezogen wurde. Bei Pavelka et al. könnte wiederum die, im Vergleich zu dieser Studie, vielfach kleinere Studie den Unterschied ausmachen.

Skírnisdóttir sah allerdings keinen Zusammenhang zwischen Tumorgrading und BMI. Dies deckt sich mit dem Ergebnis aus dieser Studie.

## **5.5 Einfluss des BMI auf den histologischen Tumortyp**

### **5.5.1 Zervixkarzinom**

Es fanden sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen BMI und Adenokarzinomen bzw. BMI und Plattenepithelkarzinomen beim Zervixkarzinom. Lacey et al. (2003) erkannte zwar einen Zusammenhang zwischen BMI und Adenokarzinomen, für Plattenepithelkarzinome konnte er diesen Zusammenhang jedoch, wie diese Studie, nicht zeigen. Da in der vorliegenden Studie die meisten Patienten Plattenepitheltumore hatten (n = 484), deckt sich diese Aussage mit der vorhergehenden. Was das Adenokarzinom anbelangt, so ist das Kollektiv von Lacey mit 124 Probanden ca. 1,5-mal größer als das Kollektiv dieser Studie (n = 85). Ob sich der Unterschied in den Resultaten daraus erklären lässt, bleibt offen. Dahingehend besteht sicherlich noch Forschungsbedarf.

### **5.5.2 Ovarialkarzinom**

Für das Ovarialkarzinom ergaben die Resultate ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen BMI und histologischem Typ. Dies bestätigt auch die aktuelle Literatur. Lacey et al. (2006), Parazzini et al. (2004), Skírnisdóttir et al. (2007) und Engeland et al. (2003) mit einem Kollektiv von über 1 Million Teilnehmern stimmen dabei mit den hier berechneten Ergebnissen überein.

## 5.6 Gesamtüberleben nach Kaplan - Meier

Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Überlebenszeit bei Tumorleiden sind mittlerweile feste Bestandteile der modernen Medizin. Sie stellen nicht nur wertvolle Informationen für den betroffenen Patienten und dessen Angehörige dar, sondern geben dem behandelnden Arzt auch Hilfestellung bei der Auswahl des richtigen Behandlungskonzeptes.

### 5.6.1 Endometriumkarzinom

Mit den hier vorgestellten Daten konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung übergewichtig bzw. adipös waren, Vorteile bezüglich ihrer Prognose für das Überleben haben. Genauer betrachtet bedeutet dies, dass nach Auswertung der Kaplan - Meier - Überlebenskurven, präadipöse und Adipositas Grad I - III - Patientinnen eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als normal- bis untergewichtige Frauen.

Sahra M. Temkins´ aktuelle Studie aus dem Februar 2007 mit 442 Teilnehmern zeigt ebenfalls, dass übergewichtige Patienten mit Endometriumkarzinom Vorteile in der Überlebensdauer besitzen. In dieser Hinsicht unterstützten sich die Ergebnisse der Studien gegenseitig.

Auch Anderson et al. (1996) konnte in einer Studie mit 492 Teilnehmern, genauso wie Studzijnski et al. (2003) mit 121 Patientinnen, Ergebnisse präsentieren, die längere Überlebenszeiten und bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten für übergewichtige Patientinnen zeigten.

Andere Autoren widersprechen dagegen mit ihren Ergebnissen den hier und den von weiteren Autoren herausgefundenen Resultaten.

Chia et al. (2007) beschreibt in einer Studie eine positive Korrelation von Gesamtsterblichkeit und Fettleibigkeit. Dabei wurde in diesem Zusammenhang auch angedeutet, dass die Zunahme der Sterblichkeit speziell bei Endometriumkarzinom

mit Fettleibigkeit einhergehen könnte. Dabei wurden jedoch keinerlei Tumorklassifikationen nach FIGO und kein Tumorgrading berücksichtigt. Eine multifaktorielle Analyse konnte dadurch nicht durchgeführt werden. Ebenso wurden keine Überlebensanalysen nach Kaplan - Meier verwendet. Dadurch sind die Aussagen dieser Studie nicht unangreifbar.

Die Erhebung von V. von Gruenigen (2006) verweist darauf, dass die Überlebensdauer von Patientinnen mit einem BMI von über 40 sogar signifikant geringer ist als diejenige von Grad I oder Grad II - Adipositaspatientinnen. Allerdings werden in dieser Studie bei den Überlebenskurven Normalgewichtige und Untergewichtige nicht separat aufgezeigt, sondern fließen in die Gruppe BMI < 30 mit hinein, wodurch die Aussagekraft dieses Ergebnisses geringer wird.

Eine weitere Studie zu diesem Thema (Gates et al. 2006) hatte ein im Vergleich besseres Überleben für Patientinnen mit BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> gegenüber Patienten mit BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> als Resultat. Bei den 5 - Jahres - Überlebenskurven hatten Übergewichtige generell ein geringeres Überleben. Diese Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz und können deshalb nicht angemessen mit den hier vorliegenden Ergebnissen verglichen werden.

Als zusätzliches Ergebnis konnte mit einer aus zwei multifaktoriellen Analysen verdeutlicht werden, dass der BMI für das Endometriumkarzinom einen Prognosefaktor darstellt, der unabhängig von Alter der Patientinnen, Tumorstadium und Tumorgrading ist.

Temkin et al. (2007) konnte in ihrer Untersuchung die Unabhängigkeit nicht feststellen. Dies könnte jedoch daran liegen, dass diese Studie hier ein 3 - fach höheres Patientengut untersucht hat.

### **5.6.2 Zervixkarzinom**

Für das Zervixkarzinom ergaben die Daten tendenziell ähnliche Ergebnisse wie für das Endometriumkarzinom. Studienteilnehmerinnen, die zum Diagnosezeitpunkt Patientinnen mit Adipositas Grad III waren, haben laut dieser Statistik die beste Überlebensprognose. Damit können auch einige Studien in ihren Ergebnissen unterstützt werden.

Finan et al. (1998) zeigte z.B. in einer früheren Studie ebenfalls, dass das Überleben von Patientinnen mit Zervixkarzinom und geringerem Body - Mass - Index ungünstiger ist, als das Überleben von Patientinnen mit höherem BMI.

Die Studie von Cohn et al. (2000) konnte sogar zeigen, dass fettleibige Patientinnen nach einer radikalen Hysterektomie eine sehr gute 5 - Jahres - Überlebensrate von 84% hatten.

Überdies verweist Chen et al. (1998) darauf, dass Fettleibigkeit keinen negativen Einfluss auf die Überlebensprognose von Zervixkarzinompatientinnen hat. Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch die Studie von Hopkins et al. (1993). Ein negativer Einfluss von Adipositas auf das Überleben konnte auch dort nicht gefunden werden.

Für diese Arbeit bedeutet dies im Umkehrschluss wiederum eine Bestätigung. Fettleibigkeit hat einen eher günstigen Effekt auf das Überleben von Zervixkarzinompatientinnen.

Auch die Studie von Reeves et al.(2007), mit mehr als 1 Million Teilnehmern, sah keinen negativen Einfluss des BMI auf die Mortalität.

Andere Studien sahen jedoch eher negative Auswirkungen von Fettleibigkeit auf das Überleben.

Garfinkel (1985) bemerkte eine höhere Sterblichkeitsrate bei fettleibigen Frauen mit Zervixkarzinom als bei solchen mit geringerem Gewicht. Calle et al. (2003) sah in seiner groß angelegten Studie eine Zunahme der Todesraten mit steigendem Körpergewicht bei Zervixkarzinom. Überlebensanalysen wurden dabei jedoch nicht durchgeführt. Zudem beruhen dort die Gewichtsangaben auf persönlichen, nicht kontrollierten Angaben der Studienteilnehmer.

Auch die Studie von Guo et al. (1994) stellte einen positiven Zusammenhang zwischen hohem BMI und Zervixkarzinomsterblichkeit her. Diese Studie hatte jedoch einige Schwachpunkte, v.a. dass alle verwendeten Daten in dieser Studie auf landesweiten Durchschnittswerten beruhten und nicht einzeln erhoben wurden.

Andere Studien erbrachten dagegen eher unklare Ergebnisse.

Levrant et al. (1992) konnte mit seinem Ergebnis, ebenso wie die Erhebung von Soisson et al. (1992) keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Überlebensprognosen von fettleibigen Patientinnen und den Überlebensprognosen nicht fettleibiger Patientinnen sehen.

Dies schwächt die Ergebnisse jedoch nicht ab. Zumindest kann man daraus folgern, dass Fettleibigkeit keine negativen Auswirkungen auf das Überleben hat.

Bisher ließen sich in der Literatur noch keinerlei Aussagen über den BMI als Prognosefaktor für das Zervixkarzinom finden. Von daher zeigt diese Arbeit als erste, dass ein hoher BMI für das Zervixkarzinom einen günstigen Prognosefaktor darstellt.

### **5.6.3 Ovarialkarzinom**

Mit den Untersuchungen hinsichtlich des Überlebens bei Ovarialkarzinom konnten Ergebnisse erzielt werden, die in dieser Form bisher noch nie veröffentlicht wurden. Den hier erkannten Trend, ähnlich wie bei den beiden anderen Tumorentitäten, zu einem vorteilhafteren Überleben von stark fettleibigen Patientinnen bei Ovarialkarzinompatientinnen, konnte bisher nur diese Arbeit nachweisen.

Skírnisdóttir et al. (2007) fand keinen Unterschied im Überleben von Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung übergewichtig oder fettleibig bzw. normalgewichtig oder untergewichtig waren. Ferner folgerte sie, dass Fettleibige und Übergewichtige keinen Nachteil im Überleben im Vergleich zu Normalgewichtigen haben. Allerdings wurden bei dieser Studie nur Stadium I - und II - Patientinnen untersucht. Stadium III - Patientinnen wurden, im Gegensatz zu dieser vorliegenden Studie, nicht betrachtet.

Zhang et al. (2005) konnte eine Prognoseverschlechterung für das Überleben mit Ovarialkarzinom feststellen. Dies allerdings nur, wenn die Patienten 5 Jahre vor Diagnosestellung einen überhöhten Body - Mass - Index aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnte er diesen Nachteil nicht feststellen.

Einige Studien zeigen gegensätzliche Resultate.

Das schlechtere Überleben Fettleibiger bei Pavelka et al. (2006) lässt sich wahrscheinlich auf die Größe des Kollektivs im Vergleich zu diesem zurückführen,

das ca. 3x größer ist. Dagegen könnte bei Rodriguez et al. (2002) der Grund darin bestehen, dass die Patientinnen ihr Gewicht und ihre Größe selbst angaben und dabei die Gefahr der Untertreibung bzw. Übertreibung besteht. Zudem beinhaltet die Studie von Rodriguez keinerlei Informationen über die Stadien und das Grading der Karzinome der Studienteilnehmer. Dadurch schränkt sich die Aussagekraft dieser Studie weiter ein.

In der Studie von Kjærbye-Thygesen et al. (2006) wurden wiederum selbst angegebene Gewichts- und Größenangaben verwandt. Zudem wurden nur Patientinnen mit Ovarialkarzinomen im Stadium III untersucht. Das Ergebnis dieser Studie ist also sehr speziell und nur für ein bestimmtes Kollektiv aussagekräftig.

## **5.7 Histochemische Ergebnisse**

Bei den Analysen verschiedener molekularer Faktoren im Zusammenhang mit Ovarialkarzinom konnte nur bei dem Onkogen c-erb-B2 eine Assoziation mit dem BMI gefunden werden. Dieses Onkogen trat weniger häufig bei fettleibigen Patienten auf. C-erb-B2 wurde in einer früheren Studie (Harlozinska et al. 1998) mit fortgeschrittenen Stadien von Ovarialkarzinomen in Verbindung gebracht. Daraus lässt sich folgern, dass Fettleibigkeit alleine kein negativer Prognosefaktor sein kann.

## **5.8 Schlussfolgerungen**

Es lässt sich mutmaßen, der BMI sei ein annehmbarer Prognosefaktor für das Überleben mehrerer Tumorentitäten. Dies ist durch Studien, neben den drei in dieser Arbeit untersuchten Tumorentitäten Endometriumkarzinom, Zervixkarzinom und Ovarialkarzinom (Münstedt et al. 2007), unter anderem auch für das Magenkarzinom (Alici et al. 2006), das Ösophaguskarzinom (Lecleire et al. 2006) und das klarzellige Nierenzellkarzinom (Parker et al. 2006) untersucht und hat sich dabei in diesen Arbeiten auch bestätigt.

Übergewicht und angehende Fettleibigkeit stellten sich in Studien als protektiver Faktor für die Mortalität bei ernsthaft erkrankten Patienten im Krankenhaus heraus (O'Brien et al. 2006; Tremblay et al. 2003). Zum einen sind fettleibige und übergewichtige Menschen durch ihre hochgradigen Energiereserven zweifelsfrei in der Lage, Kräfte zehrende Krankheitsfolgen, wie z.B. Tumorkachexie (van Cutsem et

al. 2005) und Metastasenbildung länger zu überstehen. In dieser Studie zeigten sich noch mögliche günstige Einflüsse auf die Biologie der Tumore durch das Übergewicht. Dazu passt auch die Studie von Shang et al. (2006). Sie zeigt, dass frühzeitige hochkalorische Interventionen und parenterale Ernährung das Überleben von Tumorpatienten positiv beeinflussen.

Die biologischen Mechanismen für diesen Vorteil durch Übergewicht sind vielfältig. Die metabolische Regulation des Körpers und die Immunantwort sind dabei sehr wichtig. Ebenso das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren, da sie für eine reibungslose Funktion in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis stehen (Hotamisligil 2006).

Wie früher bereits erwähnt, besteht bei Fettleibigkeit eine chronische Inflammation. Dabei entstehen im weißen Fett und den Makrophagen Adipokine und Zytokine, mitunter TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 (Gil et al. 2007).

Diese ständige Inflammation bei adipösen Patienten verwendet die gleichen Signalkaskaden, welche wichtig sind für die schnelle körpereigene Reparatur und Wiederherstellung von Körpergewebe, die bei Verletzungen und chirurgischen Eingriffen aktiviert werden (Hotamisligil 2006).

Übergewichtige und angehend adipöse Menschen haben, im Vergleich zu Menschen mit Normalgewicht, mehr Energiereserven. Wahrscheinlich ist bei ihnen der metabolische Stoffwechsel effizienter, und sie sind dadurch besser in der Lage, anfallenden Stress von Behandlungen mit der entsprechenden Antwort aus Inflammation und Immunantwort zu begegnen. Untergewichtige Patienten haben dagegen keinen guten Energiehaushalt. Ständiges Hungergefühl führt zu einer Antwort mit hyperbolischer Inflammation, oxidativem Stress, metabolischer Dysfunktion und Immunsuppression. Dadurch sind sie schlechter auf Stresssituationen durch Behandlungen eingestellt, mit der Folge einer schlechteren Prognose.

Natürlich ist der Vorteil von Übergewicht nicht bei allen Tumoren der Fall. Bei Karzinomen der Brust zeigen einige Studien (Abrahamson et al. 2006; Carmichael, 2006), dass fettleibige Patientinnen eine signifikant schlechtere Prognose besitzen.

So ist dort auch bekannt, dass untergewichtige Patientinnen eine schlechtere Prognose besitzen (Marret et al. 2001).

Es muss aber auch bedacht werden, dass andere Einflussgrößen auf das Überleben von Fettleibigen einwirken können. Die Ergebnisse der Studie von Mansen et al. (1995) zeigen dies. Hier werden u.a. kardiovaskuläre Erkrankungen stark mit gesteigerten Mortalitäten von Fettleibigen in Verbindung gebracht. Auch Gewichtsveränderungen, z. B. eine Gewichtszunahme von 10 kg seit dem 18. Lebensjahr geht mit höheren Mortalitätsraten einher.

Für zukünftige Studien sollten neben dem BMI auch andere Möglichkeiten, den Körperfettanteil zu bestimmen, erwogen werden. Beispielsweise wären hier Waist to hip ratio oder der Bauchumfang zu nennen, da der BMI bei sehr sportlichen Menschen oftmals irreführende Ergebnisse hervorbringt. (Fettleibig anstatt trainiert). Dies könnte auch erklären wieso Ergebnisse verschiedener Studien divergieren.

Zusammenfassend kann für diese Studie folgendes festgehalten werden: Es scheint, dass fettleibige Patienten keine schlechtere Prognose als nicht fettleibige Patientinnen bei Karzinomen des Uterus und der Ovarien haben. Es konnte gezeigt werden, dass eher das Gegenteil der Fall ist. So stellt sich die Frage, ob untergewichtige Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren und fortgeschrittener Krankheit dazu angehalten werden sollten, Gewicht zuzulegen, um ihre Überlebenschancen im Rezidiv zu verbessern.

Fettleibige Patientinnen ohne Diagnose eines Karzinoms tun jedoch gut daran, ihr Gewicht zu normalisieren, um die bekannten negativen Konsequenzen der Adipositas zu vermeiden.

Abschließend soll mit Tabelle 12 ein kurzer Überblick verschafft werden, bei welchen Tumorentitäten Übergewicht mit Vorteil im Überleben verbunden ist und bei welchen nicht.

**Tabelle 12 Übersicht über die Korrelationen zwischen Übergewicht und Überleben einzelner Tumorentitäten**

| <b>Korrelation Übergewicht/Gesamtüberleben</b>             |  |
|--|--|
| <b>Positive Korrelation</b>                                | <b>Negative Korrelation</b>                              |
| Endometriumkarzinom (vorliegende Studie)                   | Mammakarzinom (Abrahamson et al. 2006; Carmichael, 2006) |
| Zervixkarzinom (vorliegende Studie)                        |  |
| Ovarialkarzinom (vorliegende Studie; Münstedt et al. 2007) |  |
| Magenkarzinom (Alici et al. 2006)                          |  |
| Ösophaguskarzinom (Lecleire et al. 2006)                   |  |
| klarzelliges Nierenzellkarzinom (Parker et al. 2006)       |  |

# 6 Zusammenfassung

## 6.1 Deutsch

**Aufgabenstellung:** Die vorliegende Arbeit wurde erstellt, um den Effekt von Fettleibigkeit auf den Krankheitsverlauf und die Tumorbeschaffenheit bei Patienten mit gynäkologischen Tumoren zu evaluieren.

**Studiendesign:** Es wurden die Krankenakten von Patienten, die im Zeitraum zwischen 1986 und 2005 mit Endometrium- (n = 1180), Zervix- (n = 738) und Ovarialkarzinom (n = 824) behandelt wurden, aufgearbeitet.

Der Body - Mass - Index (BMI) wurde dabei analysiert und in Relation mit dem Tumorstadium, dem Tumorgrading und der Prognose der Patienten gesetzt.

Steroidhormonrezeptorstatus und Tumorwachstumsfaktoren (MIB1; Ki-67 - Antigen) von Tumoren wurden im Verhältnis zum BMI in Untergruppen von Endometriumkarzinom und fortgeschrittenem Ovarialkarzinom analysiert.

In der Untergruppe des Ovarialkarzinoms wurden zusätzlich die Tumervaskularisation (CD31) und die Expression von bcl-2, c-erb-B2, Fibronectin und Tumormarkern (CA-125, CA15-3, CEA) untersucht.

Die statistischen Verfahren beinhalteten bivariate Korrelationen, Kreuztabellen, Kaplan - Meier - Überlebensanalysen, multifaktorielle Überlebensanalyse und Cox - Regressionsanalysen.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich, dass fettleibige Patienten mit Endometriumkarzinom signifikant jünger ( $p < 0,001$ ) waren. Zum Zeitpunkt der Diagnose stellten sich die Tumore weniger weit fortgeschritten ( $p = 0,001$ ) und besser differenziert ( $p = 0,010$ ) dar.

In den Untergruppen konnte kein Zusammenhang weder zwischen dem Steroidhormonrezeptorstatus noch mit dem MIB1 Wachstumsfaktor und dem BMI gefunden werden.

Für das Endometriumkarzinom und das Zervixkarzinom zeigte sich, dass ein hoher BMI das Gesamtüberleben günstig beeinflusst ( $p_{\text{endometrium}} = 0,004$  und  $p_{\text{zervix}} = 0,026$ ).

Für das Ovarialkarzinom wurde ein Trend zu günstigerem Überleben bei stark übergewichtigen Patienten festgestellt ( $p_{\text{ovarial}} = 0,053$ ).

Immunhistochemische Ergebnisse erbrachten dabei, dass die Expression von c-erb-B2 leicht geringer bei Tumoren von fettleibigen Patienten ist ( $r = -0,142$ ,  $p = 0,039$ ). Der BMI beeinflusste jedoch keinen anderen Faktor.

**Schlussfolgerungen:** Obwohl Fettleibigkeit das Auftreten von Krebs ansteigen lässt, zeigte es sich nicht, dass ein hoher BMI einen nachteiligen Effekt auf die Prognose von Patienten bei den beschriebenen gynäkologischen Tumoren hat.

## 6.2 English

**Objective:** To evaluate the effect of obesity on the presentation and course of disease in patients with gynecological cancers.

**Study design:** Records of patients with endometrial ( $n = 1180$ ), cervical ( $n = 738$ ) and ovarian cancer ( $n = 824$ ) treated between 1986 and 2005 were reviewed. Body mass index (BMI) was analyzed in relation to tumor stage, tumor grading and prognosis. Steroid hormone receptor status and growth fraction (MIB1; Ki-67 - Antigen) of tumor in relation to BMI were analyzed in subgroups with endometrial ( $n = 183$ ) and advanced ovarian ( $n = 221$ ) cancers. In the latter subgroup, tumor vascularization (CD31) and expression of bcl-2, c-erb-B2, fibronectin and tumor markers (CA-125, CA15-3, CEA) were also evaluated.

Statistical analyses included bivariate correlation, cross-tabulation, Kaplan - Meier - survival analyses, multifactorial residual survival - analyses and Cox - Proportional - Hazard analyses.

**Results:** Obese patients with endometrial carcinoma were significantly younger ( $p < 0.001$ ), and their tumors were less advanced at diagnosis ( $p = 0.001$ ) and were better differentiated ( $p = 0.010$ ). In the subgroups, neither steroid hormone receptor status nor MIB1 - determined growth fraction correlated with BMI. For both endometrial and cervical carcinomas, a high BMI influenced overall survival favorably ( $p_{\text{endometrial}} =$

0.004 and  $p_{\text{cervical}} = 0.026$ ). In ovarian cancer, there was a trend toward improved survival in more obese patients ( $p = 0.053$ ). Immunohistochemistry revealed that c-erb-B2 expression was slightly lower in tumors of obese patients ( $r = -0.142$ ;  $p = 0.039$ ), but BMI did not influence any other factor.

**Conclusions:** Although obesity increases the incidence of cancer, a high BMI does not seem to adversely influence the prognosis in patients with the mentioned gynecological malignancies.

# 7 Anhang

**Tabelle: pTNM - Klassifikation und FIGO - Stadien des Endometriumkarzinoms (W. Böcker et al. 2004)**

| pTNM - Kategorien          | FIGO - Stadien | Beschreibung  |   |
|----------------------------|----------------|---|---|
| pTis                       | 0              | Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)   |   |
| pT1                        | I              | Tumor begrenzt auf Corpus uteri   |   |
|                            | pT1a           | IA  | Tumor begrenzt auf Endometrium  |
|                            | pT1b           | IB  | Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums  |
|                            | pT1c           | IC  | Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums  |
| pT2                        | II             | Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus   |   |
|                            | pt2a           | IIA   | Lediglich endozervikaler Drüsenbefall   |
|                            | pt2b           | IIB   | Invasion des Stromas der Zervix   |
| pT3 und/oder N1            | III            | Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in T3a, b, N1 bzw. FIGO IIIA, B, C beschrieben  |   |
|                            | pt3a           | IIIA  | Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung |
|                            | pt3b           | IIIB  | Vaginalbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)   |
| pt4                        | IVA            | Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut  |   |
| pN - regionäre Lymphknoten |                |   |   |
| pNx                        |                | regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden   |   |
| pN0                        |                | keine regionären Lymphknotenmetastasen  |   |
| pN1                        | IIIC           | Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten (regionäre Lymphknotenmetastasen)   |   |
| pM - Fernmetastasen        |                |   |   |
| pMx                        |                | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden  |   |
| pM0                        |                | keine Fernmetastasen  |   |
| pM1                        | IVB            | Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten) |   |

**Tabelle: pTNM - Klassifikation und FIGO - Stadien des Zervixkarzinoms (W. Böcker et al. 2004)**

| pTNM - Kategorien          |      | FIGO - Stadien |      | Beschreibung  |
|----------------------------|------|----------------|------|---|
| Ptis                       |      | 0              |      | Carcinoma in situ (entspricht einer CIN III)  |
| pT1                        |      | I              |      | Zervixkarzinom begrenzt auf den Uterus (Ausdehnung auf Corpus uteri bleibt unbeachtet)  |
|                            | pT1a |                | IA   | Invasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Alle makroskopisch sichtbaren Läsionen - sogar mit oberflächlicher Invasion - werden als pT1b/Stadium IB klassifiziert |
|                            |      | pT1a1          | IA1  | Tumor mit einer Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger und 7,0 mm oder weniger in größter horizontaler Ausdehnung   |
|                            |      | pT1a2          | IA2  | Tumor mit einer Stromainvasion von mehr als 3,0 mm aber nicht mehr als 5,0 mm und 7,0 mm oder weniger in größter horizontaler Ausdehnung  |
|                            | pT1b |                | IB   | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2/IA2  |
|                            |      | pT1b1          | IB1  | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung   |
|                            |      | pT1b2          | IB2  | Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion von mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung   |
| pT2                        |      | II             |      | Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina  |
|                            | pT2a |                | IIA  | Ohne Infiltration des Parametriums  |
|                            | pT2b |                | IIB  | Mit Infiltration des Parametriums   |
| pT3                        |      | III            |      | Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere                                       |
|                            | pT3a |                | IIIA | Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand  |
|                            | pT3b |                | IIIB | Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere   |
| pT4                        |      | IVA            |      | Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens  |
| pN - Regionale Lymphknoten |      |                |      |   |
| pNx                        |      |                |      | regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden   |
| pN0                        |      |                |      | keine regionären Lymphknotenmetastasen  |
| pN1                        |      |                |      | regionäre Lymphknotenmetastasen   |
| pM - Fernmetastasen        |      |                |      |   |
| pMx                        |      |                |      | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden  |
| pM0                        |      |                |      | keine Fernmetastasen  |

|     |     |                |
|-----|-----|----------------|
| pM1 | IVB | Fernmetastasen |
|-----|-----|----------------|

**Tabelle: pTNM - Klassifikation und FIGO - Stadien des Ovarialkarzinoms Tab. (W. Böcker et al. 2004)**

| pTNM - Kategorien          |                   | FIGO - Stadien |      | Beschreibung   |
|----------------------------|-------------------|----------------|------|--|
| pTx                        |                   |                |      | Primärtumor kann nicht beurteilt werden  |
| pT0                        |                   |                |      | kein Anhalt für Primärtumor  |
| pT1                        |                   | I              |      | Tumor begrenzt auf die Ovarien   |
|                            | pT1a              |                | IA   | Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf Oberfläche des Ovars; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung                   |
|                            | pT1b              |                | IB   | Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche der beiden Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung |
|                            | pT1c              |                | IC   | Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung                  |
| pT2                        |                   | II             |      | Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus   |
|                            | pT2a              |                | IIA  | Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung      |
|                            | pT2b              |                | IIB  | Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung   |
|                            | pT2c              |                | IIC  | Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung  |
| pT3 und/oder pN1           |                   | III            |      | Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknoten              |
|                            | pT3a              |                | IIIA | Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens   |
|                            | pT3b              |                | IIIB | Makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2 cm oder weniger  |
|                            | pT3c und/oder pN1 |                | IIIC | Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknoten   |
| pN - regionäre Lymphknoten |                   |                |      |  |
| pNx                        |                   |                |      | regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden  |
| pN0                        |                   |                |      | keine regionären Lymphknotenmetastasen   |
| pN1                        |                   |                |      | regionäre Lymphknotenmetastasen  |

|                     |    |  |
|---------------------|----|--|
| pM - Fernmetastasen |    |  |
| pMx                 |    | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden         |
| pM0                 |    | keine Fernmetastasen                                 |
| pM1                 | IV | Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen) |

**Tabelle: Gradingeinteilung der Endometrium-, Zervix- und Ovarialkarzinome nach UICC**

| Gradingeinteilung | Beschreibung   |
|-------------------|--|
| Grad 1 (G1)       | gut differenziertes bösartiges Gewebe („low grade“)  |
| Grad 2 (G2)       | mäßig differenziertes bösartiges Gewebe  |
| Grad 3 (G3)       | schlecht differenziertes bösartiges Gewebe   |
| Grad 4 (G4)       | nicht differenziertes (undifferenziert bzw. anaplastisch) („high-grade“) Gewebe, der Tumor kann manchmal nicht mehr oder nur aufgrund immun-histochemischer Untersuchungen einem bestimmten Ausgangsgewebe zugeordnet werden |
| Grad 9 (G9)       | Grad der Differenzierung nicht zu beurteilen   |

## **8 Literaturverzeichnis**

Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, Flagg EW, Porter PL, Stevens J, Swanson CA, Brinton LA, Eley JW, Coates RJ; General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1871-1877

Alici S, Kaya S, Izmirli M, Tuncer I, Dogan E, Ozbek H, Sayarlioglu H; Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2006; 12:CR221-229

Allen NE, Roddam AW, Allen DS, Fentiman IS, Dos Santos Silva I, Peto J, Holly JM, Key TJ; A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-3 and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 11; 92: 1283-1287

Anderson B, Connor JP, Andrews JI; Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:1171-1179

Bergmann KE, Mensink GBM; Anthropometric data and overweight. *Gesundheitswesen* 1999; 61:115-120.

Bierman EL, Glomset JA; Disorders of lipid metabolism; In: Williams RH (ed) *Textbook of endocrinology.* Saunders, Philadelphia, 1974; 890

Böcker W, Denk H, Heitz Ph U; Pathologie. Urban & Fischer 3. Auflage, 2004; 911-938

Bosello O, Zamboni M; Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev* 2000; 1:47-56

Bray F, Dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E; Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1132-1142

Brohn S, Kullmer U, Knoblauch B, Adam K, Münstedt K; Prognosefaktoren des Endometriumkarzinoms - Ein Vergleich klinischer und immunhistochemisch bestimmter Parameter. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64:618-622

Carmichael AR; Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 2006; 7:333-340

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW; Body-Mass-Index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1097-105

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ; Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638

Calle EE, Thun MJ; Obesity and cancer. *Oncogene* 2004; 23:6365-6378

Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY;  
Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol  
Oncol* 1998; 69:157-164

Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM; Obesity, diabetes,  
and other factors in relation to survival after endometrial cancer. *Int J Gynecol  
Cancer* 2007, 17:441-446

Cocca C, Martin G, Rivera E, Davio C, Cricco G, Lemos B, Fitzsimons C,  
Gutierrez A, Levin E, Levin R, Croci M, Bergoc RM; An experimental model of  
diabetes and cancer in rats. *Eur J Cancer* 1998; 34:889-894

Cohn DE, Swisher EM, Herzog TJ, Rader JS, Mutch DG; Radical  
hysterectomy for cervical cancer in obese women. *Obstet Gynecol* 2000;  
96:727-731

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH; Establishing a standard definition  
for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Br Med J*  
2000; 320:1240-1243

Cong L, Gasser J, Zhao J, Yang B, Li F, Zhao AZ; Human adiponectin inhibits  
cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells,  
HEC-1-A and RL95 2. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:713-720

Coussens LM, Werb Z; Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860-867

Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet J, Shephard J, Sideri M, Pecorelli S; Carcinoma of the corpus uteri. *J Epid Biostats* 1998; 3:35-61.

Dietl J; Aktuelle Aspekte des Endometriumkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124:356-361

Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, Leneveu MC, Giudicelli Y, Pecquery R; Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 271-279

Duska L, Garrett A, Rueda B, Haas J, Chang Y, Fuller A; Endometrial Cancer in Women 40 Years Old or Younger. *Gynecologic Oncology* 2001; 83, 388-393

Elia M; Obesity in the elderly. *Obes Res* 2001; 9(Suppl 4):244S-8S.

Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W; Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:227-242

Engeland A, Tretli S, Bjorge T; Height, body mass index and ovarian cancer: a follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Instit* 2003; 16:1244-1248

Erbersdobler HF; Epidemiology and management of obesity in Germany. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76:257-259

Erkanli S, Kayaselcuk F, Bagis T, Kuscu E; Impact of morbid obesity in surgical management of endometrial cancer: surgical morbidity, clinical and pathological aspects. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27:401-404

Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, Goff B; The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150-157

Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P; Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581-592

Finan MA, Hoffman MS, Chambers R, Fiorica JV, DeCesare S, Kline RC, Roberts WS, Cavanagh D; Body Mass Predicts the Survival of Patients with New International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IB1 and IB2 Cervical Carcinoma Treated with Radical Hysterectomy. *Cancer* 1998; 83:98-102

Fortunati N, Fissore F, Fazzari A, Becchis M, Comba A, Catalano MG, Berta L, Frairia R; Sex steroid binding protein exerts a negative control on estradiol action in MCF-7 cells (human breast cancer) through cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and protein kinase A. *Endocrinology* 1996; 137:686-692

Francesco B, Haik N, Tim L; The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. World Health Organization 2007

Ferrante JM, Chen PH, Crabtree BF, Wartenberg D; Cancer screening in women: body mass index and adherence to physician recommendations. *Am J Prev Med* 2007; 32:525-531

Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH; Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293:1861-1867

Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB; Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289:187-193

Franke FE, von Georgi R, Zygmunt M, Münstedt K; Association between fibronectin expression and prognosis in ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23:4261-4268

Garfinkel L; Overweight and cancer. *Ann Intern Med.* 1985; 103:1034-1036

Gates EJ, Hirschfield L, Matthews RP, Yap OW; Body mass index as a prognostic factor in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:1814-1822

Gil A, María Aguilera C, Gil-Campos M, Cañete R; Altered signaling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr* 2007; 98(Suppl 1):121-126

Guo W-D, Hsing AW, Li J-Y, Chen J-S, Chow W-H, Blot WJ; Correlation of Cervical Cancer Mortality with Reproductive and Dietary Factors, and Serum Markers in China. *Int J Epidemiol.* 1994; 23:1127-1132

Haenle MM, Brockmann SO, Kron M, Bertling U, Mason RA, Steinbach G, Boehm BO, Koenig W, Kern P, Piechotowski I, Kratzer W; EMIL-Study group; Overweight, physical activity, tobacco and alcohol consumption in a cross-sectional random sample of German adults. *BMC Public Health* 2006; 6:233

Haluzík M, Parížková J, Haluzík MM; Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004; 53:123-129

Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Hunter DJ, Spiegelman D, Barbieri RL, Speizer FE; Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1292-1299

Harlozinska A, Bar JK, Sonanska E, Goluda M; Epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 oncoproteins in tissue and tumor effusion cells of histopathologically different ovarian neoplasms. *Tumour Biol.* 1998; 19:364-373

Haslam DW, James WP; Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197-1209

Hebebrand J, Dabrock P, Lingenfelder M, Mand, E, Rief W, Voit W; Ist Adipositas eine Krankheit? Dtsch Ärzte bl 2004; 101:2468-2474

Hildebrandt H, Wörterbuch-Redaktion; Pschyrembel Klinisches Wörterbuch; De Gruyter, 1998, 1293-1294

Hopkins MP, Morley GW; Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. Cancer 1993; 72:2389-2393

Hotamisligil GS; Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444:860-867

Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP; Leptin - a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1704-1711

IARC; Weight control and physical activity, vol. 6. IARC handbooks of cancer prevention 2002

IOTF; Adult overweight and obesity in the European Union (EU27). In: IOTF (ed) Table with data for overweight and obesity from 27 European countries. International Obesity Taskforce, 2008;

Iyengar P, Combs TP, Shah SJ, Gouon-Evans V, Pollard JW, Albanese C, Flanagan L, Tenniswood MP, Guha C, Lisanti MP, Pestell RG, Scherer PE; Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization. *Oncogene* 2003; 22: 6408-6423

James PT, Rigby N, Leach R; The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11:3-8

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ; Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66

Kaaks R; Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 1996; 7:605-625

Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MA; Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11:1531-1543

Kjærbye-Thygesen A, Frederiksen K, Høgdall EV, Glud E, Christensen L, Høgdal CK, Blaakær J, Kjæ SK; Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:798-803

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte D, Menner D, Müller G; Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner

K, Ziegler A, Hebebrand J; Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001, 149:807-818

Lacey JV, Swanson C, Brinton L, Altekruse S, Bames W, Gravitt P, Greenberg M, Hadjimichael O, McGowan L, Mortel R, Schwartz P, Kurman R, Hildesheim A; Obesity as a Potential Risk Factor for Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Uterine Cervix. *Cancer* 2003; 98:814-821.

Lacey JV Jr, Leitzmann M, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer CI; Weight, height, and body mass index and risk for ovarian cancer in a cohort study. *Ann Epidemiol* 2006; 16:869-876

Lean ME, Han TS, Morrison CE; Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311:158-161.

Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, Ben Soussan E, Hellot MF, Grigioni S, Dechelotte P, Lerebours E, Michel P, Ducrotte P; Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:479-84

Lehmann AB, Bassey EJ; Longitudinal weight changes over four years and associated factors in 629 men and women aged over 65. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50:6-11

Levrant SG, Fruchter RG, Maiman M; Radical hysterectomy for cervical cancer: morbidity and survival in relation to weight and age. *Gynecol Oncol* 1992; 45:317-322

Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ; Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:620-625

Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR; Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardio vascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004, 110:1245-1250

Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE; Body weight and mortality among women. *BMJ* 2007 335:1134

Marret H, Perrotin F, Bougnoux P, Descamps P, Hubert B, Lefranc T, Le Floch O, Lansac J, Body G; Low body mass index is an independent predictive factor for local recurrence after conservative treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment* 2001; 66:17-23

McCourt CK, Mutch DG, Gibb RK, Rader JS, Goodfellow PJ, Trinkaus K, Powell MA; Body mass index: Relationship to clinical, pathologic and features of microsatellite instability in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104:535-539

Mensink G. B. M., Lampert T, Bergmann E; Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984-2003. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005, 48:1348-1356

Møller H, Møller A, Lindvig K, Olsen JH; Obesity and cancer risk: a danish record-linkage study. Eur J Canc 1994; 30A:344-350

Mostofi FK; Histologic typing of urinary bladder tumors. World Health Organization 1973

Münstedt K, Steen J, Knauf AG, Buch T, von Georgi R, Franke FE; Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. Cancer 2000; 89:1783-1791

Münstedt K, Johnson P, von Georgi R, Vahrson H, Tinneberg HR; Consequences of inadvertent, suboptimal primary surgery in carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2004; 94:515-520

Münstedt K, von Georgi R, Franke FE; Correlation between MIB1-determined tumor growth fraction and incidence of tumor recurrence in early ovarian carcinomas. Cancer Invest 2004; 22:185-194

Münstedt K, von Georgi R, Franke FE; Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. Cancer 2007; 109: 811-812

O'Brien JM Jr, Phillips GS, Ali NA, Lucarelli M, Marsh CB, Lemeshow S; Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:738-744

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM; Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-1555

Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahehdooz F, Webb PM; Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43:690-709

Parazzini F, Chiaffarino F, Negri E, Surace M, Benzi G, Franceschi S, Fedele L, La Vecchia C; Risk factors for different histological types of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:431-436

Parker AS, Lohse CM, Chevillie JC, Thiel DD, Leibovich BC, Blute ML; Greater body mass index is associated with better pathologic features and improved outcome among patients treated surgically for clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2006; 68:741-746

Pavelka JC, Ben-Shachar I, Fowler JM, Ramirez NC, Copeland LJ, Eaton LA, Manolitsas TP, Cohn DE; Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol.* 2004; 95:588-592

Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Li AJ; Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; 107:1520-1524

Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group; Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a lifetable analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 138:24-32

Pudel V; Editorial: Adipositas: Schuld oder Schicksal? *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch* 2001; 10:952-951

Pudel V; 50 Jahre Ernährungsaufklärung. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitssch* 2004; 47:780-794

Purohit A, Newman SP, Reed MJ; The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4:65-69

Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *NEJM* 1995; 333:677

Reincke M; Adipositas und Innere Medizin. *Internist* 2006; 47:119

RKI, GEKID; Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends,7.

Ausgabe 2010

[http://www.rki.de/clin\\_151/nn\\_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichters-tattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf](http://www.rki.de/clin_151/nn_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichters-tattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf) , ISBN 978-3-89606-207-9, 2.3.2010

Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi-Shokoohi D, Jacobs EJ, Thun MJ; Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:822-828

Roe FJ, Lee PN, Conybeare G, Kelly D, Prentice D, Matter B; Risk of premature death and cancer predicted by body weight in early adult life. *Hum Exp Toxicol* 10:285-288

Scarpace PJ, Zhang Y; Elevated leptin: consequence or cause of obesity? *Front Biosci* 2007; 1:3531-3544

Schneider R; Relevanz und Kosten der Adipositas in Deutschland. *Ernähr Umschau* 1996; 43:369-374

Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA; Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1635-1638

Seidell JC; Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(Suppl 3):1-4.

Seidell JC, Visscher TLS; Body weight and weight change and their health implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(Suppl 3):33-39.

Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G; The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:222-230

Skírnisdóttir I, Sorbe B; Prognostic impact of body mass index and effect of overweight and obesity on surgical and adjuvant treatment in early-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:345-351

Soisson AP, Soper JT, Berchuck A, Dodge R, Clarke-Pearson D; Radical hysterectomy in obese women. *Obstet Gynecol* 1992; 80:940-943.

Statistisches Bundesamt Deutschland;  
[www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psml) ;  
31.12.2008

Stoll BA; Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:83-87

Studzijnski Z, Zajewski W; Factors affecting the survival of 121 patients treated for endometrial carcinoma at a Polish hospital. Arch Gynecol Obstet 2003; 267:145-147

Suganuma M, Okabe S, Marino MW, Sakai A, Sueoka E, Fujiki H; Essential role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in tumor promotion as revealed by TNF-alpha-deficient mice. Cancer Res 1999; 59:4516-4518

Temkin SM, Pezzullo JC, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O; Is body mass index an independent risk factor of survival among patients with endometrial cancer? Am J Clin Oncol. 2007; 30:8-14

Tremblay A, Bandi V; Impact of body mass index on outcomes following critical care. Chest 2003; 123:120-127

Vahrson H; Die Strahlentherapie des Korpuskarzinoms. In: Künzel W, Kirschbaum M (eds) Giessener Gynäkologische Fortbildung 1991. Springer 1991; 163-179

Van Cutsem E, Arends J; The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005; 9(Suppl 2):51-63

von Georgi R, Franke FE, Münstedt K; The influence of tumorbiology, surgery, and postoperative therapy on patient prognosis in advanced ovarian carcinomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 111:189-196

von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR;  
Treatment Effects, Disease Recurrence, and Survival in Obese Women With  
Early Endometrial Carcinoma. *Cancer* 2006; 107:2786-2791

Wang Y, Lobstein T; Worldwide trends in childhood overweight and obesity.  
*Int J Pediatr Obes* 2006; 1:11-25

Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A; Baron J;  
Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension and risk of  
postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes and Control*  
2000; 11:185-192

Wirth A; *Adipositas - Epidemiologie, Ätiologie, Folgekrankheiten, Therapie.*  
Springer 2000

World Health Organization (WHO);  
[www.euro.who.int/PressRoom/pressnotes/20070220\\_1](http://www.euro.who.int/PressRoom/pressnotes/20070220_1); 3.10.2007

World Health Organization (WHO);  
[www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html); 24.7.2007

World Health Organization (WHO); European Ministerial Conference on  
Counteracting Obesity. *European Charter on counteracting obesity* 2006

World Health Organization (WHO); Global NCD InfoBase: WHO global comparable estimates [online database]. Geneva, World Health Organization 2005;  
[www.who.int/ncd\\_surveillance/infobase/web/InfoBaseCommon](http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/InfoBaseCommon); 24.7.2007

World Health Organization (WHO); Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization 2000; Technical Report Series 894

Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ; Carcinoma and other tumors of the cervix. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract, 4th ed. Springer 1994; 279-326

Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B; Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6:103-111

Yu H, Spitz MR, Mistry J, Gu J, Hong WK, Wu X; Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:151-156

Zweites Deutsches Fernsehen;  
[www.zdf.de/ZDFde/inhalt/25/0,1872,5334137,00.html](http://www.zdf.de/ZDFde/inhalt/25/0,1872,5334137,00.html) (3.10.2007)

Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW; Holman CD; Body Mass Index in Relation to Ovarian Cancer Survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1307-1310

## **9 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung1: [www.iaso.org](http://www.iaso.org) (19.1.2009)

Abbildung 2: [www.iaso.org](http://www.iaso.org) (19.1.2009)

# **10 Erklärung**

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die auf unterschiedlichste Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Münstedt zum einen für die Überlassung des Themas, zum anderen für die dauerhafte Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit. Des Weiteren gilt ihm mein Dank für die freundliche Betreuung bei der Auswertung der Daten und den Veröffentlichungen auf Kongressen.

Für die Durchsicht der Arbeit und die jahrelange Unterstützung meines Studiums möchte ich ganz speziell meinen Eltern danken.

Viel Dank gilt auch meiner Tante Gertrud Judenmann für die Durchsicht.

Letztendlich möchte ich mich noch bei allen bedanken, die mich in der Zeit der Datenerhebung und der Erstellung der Arbeit seelisch und moralisch unterstützt haben, allen voran meiner Freundin Jenny Strobel.