

Adipositas in der gynäkologischen Onkologie

Obesity in Gynecologic Oncology



Autoren

Heinz Kölbl, Thomas Bartl

Institut

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Key words

obesity, gynecological malignancies, BMI

Schlüsselwörter

Adipositas, gynäkologische Malignome, BMI

eingereicht 15. 6. 2020

angenommen nach Revision 25. 7. 2020

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 1205–1212

DOI 10.1055/a-1124-7139

ISSN 0016-5751

© 2020. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Thomas Bartl

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

thomas.bartl@meduniwien.ac.at

ZUSAMMENFASSUNG

Als Folge der weltweit seit Jahrzehnten ansteigenden Adipositasprävalenz stellen die zunehmende Anzahl an Neudiagnosen adipositasassoziierter Malignome und damit einhergehende diagnostische und therapeutische Implikationen gynäkoonkologische Behandlungsstrategien vor eine Herausforderung. Im Spiegel der aktuellen Studienlage besteht sol-

de Evidenz für eine unabhängige, linear positive Korrelation zwischen einem pathologisch erhöhten Body-Mass-Index und der Erkrankungswahrscheinlichkeit für Endometrium- und postmenopausale Mammakarzinome. Die Pathogenese ist komplex und Gegenstand intensiver Forschung, pathologisch erhöhte Serumspiegel von Sexualsteroiden und Adiponektinen, eine adipositasinduzierte Insulinresistenz sowie systemische Inflammationsprozesse werden als ursächlich diskutiert. Für andere gynäkologische Malignome zeigt sich die wissenschaftliche Evidenz weniger solide, Adipositas erscheint als Risikofaktor für epitheliale Ovarial-, Zervix und Vulvakarzinome von vergleichsweise untergeordneter klinischer Relevanz. Ein negativer Einfluss auf die Prognose und das onkologische Outcome zeigt sich hingegen für alle Tumorentitäten nachvollziehbar, wobei eine abschließende Bewertung, ob dieser Effekt korrelativ oder kausal zu interpretieren ist, weiterhin aussteht.

ABSTRACT

The decades-long global obesity epidemic has resulted in steady increase in the incidence of obesity-related malignancies. The associated diagnostic and therapeutic implications present a clinical challenge for gynecologic oncology treatment strategies. Recent studies have provided solid evidence for an independent, linear, positive correlation between a pathologically increased body mass index and the probability of developing endometrial or postmenopausal breast cancer. The pathogenesis is complex and the subject of current research. Proposed causes include pathologically increased serum levels of sexual steroids and adiponectin, obesity-induced insulin resistance, and systemic inflammatory processes. The scientific evidence for an association between obesity and other gynecological malignancies is, however, less solid. The clinical relevance of obesity as a risk factor for epithelial ovarian cancer, cervical cancer and vulvar cancer appears to be negligible. Nevertheless, obesity appears to have a negative impact on prognosis and oncologic outcomes for all gynecological cancers. Whether or not this effect can be interpreted as correlative or causal is still a subject of ongoing debate.

Einleitung

Die Rate von an Adipositas Erkrankten hat sich in den Jahren zwischen 1980 und 2008 weltweit verdoppelt, mit weiterhin steigender Tendenz. In der Europäischen Union gelten je nach Region 10–30%, in den USA bis zu 40% der Erwachsenen per Definition als pathologisch fettleibig, moderates Übergewicht nicht eingerechnet [1, 2]. Entsprechend WHO 2016 als ein Body-Mass-Index (BMI) von über 30 kg/m² definiert, ist Adipositas mit schwerwiegenden gesundheitlichen Spätfolgen beinahe aller Organsysteme in Verbindung zu bringen. In den vergangenen Jahrzehnten gelangte auch die Wechselwirkung zwischen Adipositas und Onkogenese in den Fokus wissenschaftlicher Forschung. Gynäkologische Malignome nehmen hierbei eine Schlüsselstellung ein, zählen das postmenopausale Mammakarzinom und das Endometriumphakarzinom – zusammen entsprechend etwa 33% aller Krebsneuerkrankungen der Frau in Österreich pro Jahr – doch zu den am häufigsten mit Adipositas assoziierten Malignomen überhaupt [3]. Es wird geschätzt, dass etwa die Hälfte aller Krebserkrankungen bereits nach heutigem Stand der Forschung verhinderbar wären; etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen der westlichen Welt werden falscher Ernährung und mangelnder physischer Aktivität zugeschrieben. Die klinische Implikation möglicherweise verhinderbarer Krebsneuerkrankung stellt wie von der WHO bereits seit Anfang der 2000er-Jahre titulierte eine „nie dagewesene gesundheitspolitische Herausforderung“ dar [4].

Trotz der seit Jahrzehnten beschriebenen Assoziation zwischen Adipositas und dem Auftreten von Krebserkrankungen sowie der zunehmend profunderen Evidenz möglicherweise ursächlicher pathophysiologischer Zusammenhänge kann die Erforschung des Stellenwerts der Adipositas in der gynäkologischen Onkologie keinesfalls als abgeschlossen betrachtet werden. Nicht zuletzt zeigt sich die Datenlage abseits der Assoziation als epidemiologischen Risikofaktor für Endometrium- und postmenopausale Mammakarzinome dünn. Da es sich bei der derzeit verfügbaren Datenlage zumeist um retrospektive Kohortenstudien handelt, ist die Frage, ob der beschriebene Zusammenhang als kausal oder korrelativ zu interpretieren ist, nicht abschließend beantwortbar [5].

Neuere Forschungsergebnisse weisen zudem auch auf die Rolle eines pathologisch überhöhten BMI als negativen Prädiktor für das Auftreten von Rezidiven und das krankheitsspezifische Gesamtüberleben. Die Rolle möglicher Einflussgrößen wie erhöhte perioperative Komplikationsraten oder vorbeschriebene niedrigere Ansprechraten auf zytotoxische Chemotherapieregime stehen im Fokus aktueller Forschung. Rezente Erkenntnisse zeigen nicht zuletzt möglicherweise klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen erhöhtem BMI und dem Ansprechen auf Immuntherapien auf.

Der lang bekannte Zusammenhang zwischen Adipositas und gynäkologischen Malignomen gewinnt somit hinsichtlich steigender Erkrankungszahlen im Spiegel neuer wissenschaftlicher Erkenntnis zunehmend an Bedeutung. Der vorliegende Artikel nimmt sich daher zum Ziel, im Folgenden die aktuelle Studienlage zu Pathophysiologie und Epidemiologie der Adipositas sowie ihre klinischen Implikationen für die Behandlung gynäkologischer Malignome zu beleuchten.

Pathophysiologischer Hintergrund: Adipositas und Onkogenese

Adipös vermehrtes Fettgewebe wird mit zahlreichen molekularpathologischen Veränderungen assoziiert, die Karzinogeneseprozesse begünstigen und Krankheitsverläufe gynäkologischer Krebserkrankungen negativ beeinflussen können. Neben endokrinen Effekten einer pathologisch gesteigerten Hormonproduktion der Adipozyten werden insbesondere eine adipositasinduzierte Insulinresistenz sowie systemische Inflamationsprozesse als ursächlich diskutiert.

Adipöses Fettgewebe ist durch eine pathologische Infiltration immunkompetenter Zellen gekennzeichnet. Während Fettgewebemakrophagen physiologisch überwiegend antiinflammatorischen M2-Subtypen zuzurechnen sind, nimmt der Anteil proinflammatorischer M1-Makrophagen in adipösem Fettgewebe relativ und absolut zu. Pathogenetisch ist dies möglicherweise als Immunantwort auf zelluläre Schäden der Adipozyten aufgrund einer veränderten Zellmembranpermeabilität durch die übersteigerte Aufnahme gesättigter Fettsäuren zu interpretieren [6]. Von proinflammatorischen M1-Makrophagen ausgeschüttete Zytokine (unter anderem Tumornekrosefaktor- α [TNF- α], Interleukin-6 [IL-6] und Interleukin-1 β [IL-1 β]) können über die Aktivierung der NF κ B- und JNK-Signalwege direkt onkogen fungieren, beziehungsweise im Rahmen von Entzündungsprozessen oxidative DNA-Schäden und in Folge eine Zunahme der zellulären Mutationslast bewirken. Protektiv antiinflammatorische regulatorische T-Zellen (T_{reg}) gehen in adipösem Fettgewebe verloren, wodurch eine proinflammatorische Spirale zusätzlich begünstigt wird [7]. Entzündungsprozesse bleiben nicht auf das Fettgewebe beschränkt, sondern führen bei adipösen Patienten zu messbaren Serumerhöhungen von IL-6 und TNF- α , die sich in Folge auch durch erhöhte C-reaktives Protein-(CRP-)Spiegel als Marker systemischer Inflammation äußern können [8, 9].

Als ein zweiter karzinogener Pathomechanismus wird eine adipositasinduzierte Insulinresistenz diskutiert. Hohe Seruminsulinspiegel zeigen in vitro und in vivo wachstumsstimulierende und antiapoptische Effekte [10]. Im Rahmen einer bei Adipositas chronisch übersteigerten Lipolyse supprimieren erhöhte Serumspiegel freier Fettsäuren Insulinsignalwege [11, 12]. Viszerale Fett besitzt physiologisch eine höhere lipolytische Aktivität als peripheres Fettgewebe, wodurch stammbetonte Adipositasformen die Entstehung einer Insulinresistenz weiter begünstigen [13]. Erhöhte IL-6- und TNF- α -Serumspiegel dürften im Rahmen adipositasassoziierter Entzündungsprozesse eine synergistische Zunahme der Lipolyseaktivität bewirken [14]. Unter anderem ist für Endometriumhyperplasie eine erhöhte Insulinsensitivität durch somatische Überexpression von Insulin- und Fibroblast-Growth-Factor-1-(FGF1-)Rezeptoren bekannt, wodurch die Zellen gegenüber proliferativen Insulinwirkungen sensibilisiert werden [15].

Des Weiteren wird ein karzinogener Effekt der von Adipozyten sezernierten Peptidhormone Adiponektin und Leptin diskutiert. Adiponektin erhöht die zelluläre Insulinsensitivität und wirkt antiinflammatorisch, worin eine mögliche onkoprotektive Wirkung physiologischer Adiponektinspiegel resultiert. Eine endokrine

Dysregulation könnte somit die Krebsentstehung begünstigen [16, 17]. Leptin nimmt einen zentralen Stellenwert in der physiologischen Sättigungsregulierung im Hypothalamus ein. Adipositas ist mit einer Leptinüberexpression assoziiert, welche über eine hypothalamische Leptinresistenz zusätzlich pathologisch erhöhte Serumspiegel bewirkt. Leptin stimuliert zudem Angiogeneseprozesse und dürfte über den SAT3-Signalweg auch eine direkte karzinogene Wirkung besitzen. Auch eine östrogensteigernde Wirkung des Leptins wird diskutiert [10, 18].

Durch eine vermehrte Aromataseexkretion der Adipozyten und eine folglich gesteigerte Aromatisierung von Androstendion und Testosteron begünstigt adipöses Fettgewebe pathologisch erhöhte Serumöstrogenspiegel. Östrogen bewirkt über die Bindung an Östrogenrezeptor α oder β die Transkription einer Vielzahl proliferativer Gene und kann so von entsprechend rezeptorexprimierenden gynäkologischen Malignomen als Wachstumssignal genutzt werden. Zudem wird auch eine direkte mutagene Wirkung erhöhter Östrogenspiegel durch den Anfall oxidativer Östrogenstoffwechselprodukte beschrieben, die zu oxidativen DNA-Schäden und Depurinierungen führen können [19]. Neben einer gesteigerten Östrogensynthese ist Adipositas auch mit signifikant verminderten Serumspiegeln des Sexualhormon-bindenden-Globulins (SHBG) vergesellschaftet [20]. Der damit einhergehende relative Verlust des Bindungsvermögens von Sexualsteroiden führt wiederum zu erhöhten Serumspiegeln endokriner wirksamer Östrogene. Dies steht im Einklang mit einem epidemiologisch beschriebenen erhöhten Risiko für das Auftreten von postmenopausalen Mamma- und Endometriumkarzinomen bei Patientinnen mit erniedrigten SHBG-Serumspiegeln [21, 22].

Aktuelle klinische Datenlage zu Adipositas und gynäkologischen Malignomen

Endometriumkarzinom

Für das Endometriumkarzinom besteht der am stärksten beschriebene epidemiologische Zusammenhang zwischen Adipositas und Erkrankungsrisiko aller Malignome. Breit validierte wissenschaftliche Evidenz unterstreicht eine stark positive, lineare Korrelation eines zunehmenden BMI mit der Erkrankungsinzidenz sowie eine stark negative, lineare Korrelation mit dem onkologischen Outcome. Derzeit sind mehr als die Hälfte aller neu diagnostizierten Endometriumkarzinome mit Adipositas zu assoziieren und somit potenziell verhinderbar. Die Assoziation zeigt sich bei postmenopausalen Patientinnen mit endometroiden Adenokarzinomen am stärksten; so beschreibt eine Kohortenstudie von 33 436 postmenopausalen Patientinnen für Adipositas ein mehr als 4-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko endometroider Adenokarzinome im Vergleich zu normalgewichtigen Patientinnen, während seröse, klarzellige und andere High-Grade-Karzinome gruppiert eine mehr als 2-fache Risikoerhöhung aufweisen [23]. Dies entspricht einer 50%igen Risikoerhöhung pro 5 BMI-Einheiten bei Patientinnen mit postmenopausalem endometroidem Adenokarzinom [24]. Auch für Patientinnen mit prämenopausalem Endometriumkarzinom ist eine vergleichbare BMI-abhängige Risikokonstellation bei dünnerer Datenlage beschrieben [25]. Die krebs-

spezifische Mortalität ist bei Patientinnen mit einem BMI zwischen 30 und 34,9 um mehr als das Doppelte, bei Patientinnen mit einem BMI größer 40 um mehr als das 6-Fache erhöht [26].

Mammakarzinom

Zur Assoziation zwischen Adipositas und Inzidenz sowie Prognose von Mammakarzinomen besteht ebenso solide Evidenz, wobei das jeweilige Risiko nach Hormonrezeptor- und Menopausenstatus stratifizierbar ist. Vorliegende Metaanalysen berichten von einer unabhängigen, positiv linearen Korrelation zwischen BMI und dem Auftreten von postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen mit einem um 82% erhöhten relativen Erkrankungsrisiko. Dies entspricht einem 10–32% erhöhtem relativen Risiko pro 5 kg/m² BMI-Anstieg. In dieser Kohorte zeigte sich auch eine langsame, über Jahre kontinuierliche Gewichtszunahme signifikant mit der Inzidenz assoziiert [27]. Ein Zusammenhang zwischen BMI und postmenopausalen hormonrezeptornegativen Mammakarzinomen ist hingegen nicht belegbar [28, 29].

Prämenopausal ist ein erhöhter BMI mit einem verminderten relativen Risiko für das Auftreten hormonrezeptorpositiver Mammakarzinome assoziiert, wobei jeder Anstieg um 5 kg/m² BMI mit einer um 10% erniedrigten Inzidenz verbunden ist. Zugrunde liegende Pathomechanismen sind nicht abschließend geklärt [28]. Eine weitere Metaanalyse beobachtete ein um 43% erhöhtes Risiko für triple-negative Mammakarzinome in Kollektiven prämenopausaler Frauen, jedoch keine signifikante Assoziation zwischen Adipositas und triple-negativen Karzinomen bei postmenopausalen Frauen [30, 31].

Nach Adjustierung für Tumorsubtypen und Menopausenstatus erhöht Adipositas das krebspezifische Mortalitäts- und das Rezidivrisiko um etwa 35–40% ebenso wie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fernmetastasen und Spätrezidiven. Ob dies durch eine spätere Diagnosestellung oder eine aggressivere Tumorbilologie bedingt ist, ist anhand verfügbarer Daten nicht abschließend zu beantworten [32].

Epitheliale Ovarialkarzinome

Die Assoziation des BMI mit dem Erkrankungsrisiko zeigt sich nur für einzelne histologische Subtypen signifikant, nicht jedoch über alle epithelialen Ovarialkarzinome. Dies spiegelt den aktuellen Stand der Forschung wider, epitheliale Ovarialkarzinome als eine heterogene Gruppe von verschiedenen Erkrankungen zu betrachten. In einer Metaanalyse von 13 448 Patientinnen zeigte sich keine Assoziation zwischen BMI und der Inzidenz von high-grade serösen beziehungsweise high-grade endometroiden Adenokarzinomen. Low-grade seröse und low-grade endometroide Ovarialkarzinome zeigen jedoch eine relative Risikoerhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit von 13% respektive 20% mit einem linear positiven Zusammenhang mit zunehmendem BMI. Muzinöse und klarzellige Ovarialkarzinome weisen ebenso eine schwache Assoziation mit einer relativen Risikoerhöhung um 17% respektive 19% auf. Den stärksten Zusammenhang zeigen seröse Borderlinetumoren mit einer relativen Risikoerhöhung von 20–25% per 5 kg/m² BMI, während dieser Effekt bei muzinösen Borderlinetumoren mit 9–11% per 5 kg/m² BMI schwächer ausgeprägt ist. Der pathogenetische Hintergrund ist bislang nicht geklärt. Der Einfluss des BMI auf das Erkrankungsrisiko zeigt sich im Vergleich

mit BMI-Daten aus dem frühen Erwachsenenalter um das 18.–20. Lebensjahr stabil, was auf Adipositas als unabhängigen Risikofaktor schließen lässt [33]. Eine retrospektive Multicenterstudie mit 370 Patientinnen konnte keinen Effekt des BMI auf Rezidivintervalle zeigen, wenngleich die Studie nicht gepowert war, um Unterschiede zwischen einzelnen Histotypen zu demonstrieren [34]. Hinsichtlich bekannter stärkerer Effekte bei hormonrezeptorpositiven Mamma- und Endometriumkarzinomen könnte eine Subgruppenanalyse von high-grade serösen Karzinomen nach Hormonrezeptorstatus klinisch relevante Schlussfolgerungen erlauben, jedoch stehen hierzu bislang keine belastbaren Daten zur Verfügung.

Vulvakarzinom

Die Datenlage zu Adipositas für Patientinnen mit Vulvakarzinomen ist aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung dünn. Die AGO-CaRE-1 als derzeit größte Studie mit 1618 Vulvakarzinompatientinnen zeigte in einer Analyse der BMI-Werte von 849 Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen eine Verdoppelung der Rate an Lokalrezidiven bei Patientinnen mit einem BMI größer 30, bei unveränderten Fernrezidivraten. Analog ist in dieser Kohorte ein um 36% kürzeres krankheitsfreies Gesamtüberleben zu beobachten. Dieser Faktor zeigte sich auch in der multivariaten Analyse als unabhängig, während R0-Resektions-Raten und die Wahl der Therapie sowie Ansprechraten in beiden Gruppen keine Unterscheide zeigten [35]. Eine weitere Auswertung des selben Kollektivs bestätigte eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven mit kürzerem PFS bei adipösen Patientinnen [36].

Zervixkarzinom

Die derzeit verfügbare Datenlage zur Assoziation zwischen Adipositas, dem Erkrankungsrisiko und dem krankheitsspezifischen Gesamtüberleben des Zervixkarzinoms zeigt sich inkonsistent. Während eine Metaanalyse von 128 233 Patientinnen ein um 8–40% relativ erhöhtes Erkrankungsrisiko adipöser Patientinnen beschreibt, bleiben etwaige Pathomechanismen unklar [37]. Adipöse kaukasische US-amerikanische Frauen zeigen zudem eine erhöhte krankheitsspezifische Mortalität, während derselbe Effekt bei adipösen afroamerikanischen Patientinnen nicht nachweisbar ist. Als ursächlich wird eine vorbeschriebene mangelnde Screeningcompliance adipöser Patientinnen diskutiert, da schlechtere Screeningraten in Folge zu einer erhöhten krebsspezifischen Mortalität führen können [38]. Basierend auf kleinen Fallkontrollstudien könnte ein Teil des Effekts auf eine relative Risikoerhöhung für Adeno-, nicht aber Plattenepithelkarzinome zurückzuführen sein [39,40]. Eine retrospektive Kohortenanalyse von 944 227 US-amerikanischen Screeningpatientinnen mit insgesamt 490 Zervixkarzinomfällen unterstreicht zwar ein erhöhtes Erkrankungsrisiko adipöser Patientinnen, während keine Unterschiede nach HPV-Status oder Histologie beschrieben werden konnten. Eine niedrigere Diagnoserate an Präkanzerosen der Zervix weist in dieser Population jedoch auf eine Einschränkung der Screeningqualität bei erhöhtem BMI [41].

Komplikationsraten nach operativen Eingriffen und Adipositas

In der viszeralchirurgischen Onkologie ist für Adipositas eine verlängerte Operationszeit und ein erhöhter intraoperativer Blutverlust sowie eine erhöhte Rate an kurzzeitigen postoperativen Komplikationen, jedoch kein Einfluss auf das krebsspezifische Langzeitüberleben beschrieben [42]. So zeigt auch eine retrospektive Kohortenstudie von 514 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen in Konkordanz mit einer retrospektiven systematischen Analyse von 8453 Fällen zwar eine erhöhte Rate milder postoperativer Komplikationen, insbesondere Infektionen und Wundkomplikationen nach Laparotomien, ein Zusammenhang mit intraoperativen Komplikationen oder postoperativer Langzeitmorbidität ist jedoch nicht nachvollziehbar [43]. Analog bestätigt sich dies ebenso für Ovarialkarzinompatientinnen nach zytoreduktiver Chirurgie [44] und Zervixkarzinomen nach abdominaler radikaler Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie [45]. Adipöse Patientinnen nach operativer Therapie von Mammakarzinomen zeigten keine schlechtere onkologische Prognose, jedoch signifikant schlechtere kosmetische Outcomes und damit einhergehend eine Herabsetzung der Lebensqualität [46]. Anhand der Evidenz großer, retrospektiver Kohortenanalysen ist eine Kontraindikation für ein radikal operatives Vorgehen ausschließlich aufgrund eines erhöhten BMIs für gynäkoonkologische Patientinnen nicht ableitbar. Im Fall bereits existenter adipositasassoziierter Komorbiditäten ist diese Beobachtung freilich nicht übertragbar [47]. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung des perioperativen Risikos adipöser Patientinnen bleibt eingedenk der Tatsache, dass aktuell kein Hinweis auf eine unabhängige Korrelation zwischen BMI und schwerwiegenden operativen Komplikationen ableitbar ist, somit auch in Zukunft unabdingbar.

Adjuvante Therapiestrategien

Ein nicht systematischer Review von 66 Studien belegt eine Assoziation zwischen Adipositas und schlechterem onkologischen Outcome nach zytotoxischer Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarial- und Endometriumkarzinom. Dieser Effekt dürfte in erster Linie fehlender Evidenz hinsichtlich der Pharmakokinetik zytotoxischer Therapien bei hohem BMI beziehungsweise errechneter Körperoberfläche zuschreiben sein. Hinsichtlich einer vorbeschriebenen Korrelation zwischen Dosisintensität und Ansprechraten, Toxizität und Überlebensraten ist hieraus die Empfehlung zur Beibehaltung der Dosisintensität unabhängig der Adipositas abzuleiten [48–50]. Guidelines der American Society of Clinical Oncology sprechen sich für eine volle gewichtsadaptierte Dosierung zytotoxischer Therapien und gegen Dosisreduktionen aus, wenngleich die Datenlage insbesondere für morbide Adipositas ausgesprochen dünn ist [51]. Trotz bekannter erhöhter Toxizitätsraten adipöser Patientinnen ist ein daraus resultierender negativer Einfluss auf das Überleben nicht ableitbar. So zeigte die Auswertung der prospektiven Phase-III-GAIN-Studie zu adjuvanten Dose-dense-Therapiestrategien von 3023 Mammakarzinompatientinnen signifikant höhere Toxizitäten bei gleichbleibenden Überlebensraten im Vergleich zu nicht adipösen Patientinnen,

► **Tab. 1** Key Messages zur klinischen Relevanz und dem Management von Adipositas in Verbindung mit gynäkologischen Malignomen nach Lokalisation. Adipositas wird definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m².

Karzinomlokalisierung	Key Messages: Relevanz für den klinischen Alltag
Endometrium	prä- und postmenopausal positive, lineare Korrelation mit Inzidenz und beeinträchtigtem onkologischen Outcome [23] postmenopausales endometroides Adenokarzinom: 50% relative Risikoerhöhung pro 5 BMI-Einheiten [24]
Mamma (hormonrezeptorpositiv)	postmenopausal positive, lineare Korrelation mit Inzidenz und beeinträchtigtem onkologischen Outcome [32] postmenopausales Karzinom: 10–32% relative Risikoerhöhung pro 5 BMI-Einheiten [27] prämenopausales Karzinom: 10% relative Risikoreduktion pro 5 BMI-Einheiten [28]
Mamma (hormonrezeptornegativ)	postmenopausales Karzinom: für Erkrankungsrisiko und krebspezifische Mortalität von klinisch untergeordneter Relevanz [31] prämenopausales Karzinom: assoziiert mit dem Auftreten triple-negativer Karzinome [30]
Zervix	für Erkrankungsrisiko und krebspezifischer Mortalität von klinisch untergeordneter Relevanz ^{1,2}
Ovar (epithelial)	
Vulva	für das Erkrankungsrisiko von klinisch untergeordneter Relevanz [35–36] signifikant kürzeres progressionsfreies und krankheitsspezifisches Überleben [35–36]
Therapiestrategien	operativ: ohne manifeste assoziierte Morbidität keine Kontraindikation für radikaloperative Therapiestrategien [43–45] zytotoxische Chemotherapie: volle gewichtsadaptierte Dosierungen sind trotz höherer Toxizität mit besserem onkologischen Outcome assoziiert [48–51]

¹ Eine teilweise beschriebene relative Erhöhung des Erkrankungsrisikos des Zervixkarzinoms ist vermutlich mit einer Einschränkung der Screeningqualität zu assoziieren [41].

² Für low-grade, muzinöse und klarzellige Karzinome sind eingeschränkte relative Erhöhungen des Erkrankungsrisikos beschrieben, die sich aufgrund der Seltenheit der Histologien und der geringen Effekte klinisch wenig relevant zeigen [33].

was die suboptimale Dosisfindung in diesem Patientinnenkollektiv unterstreicht [52]. Vergleichbare belastbare Daten zu Vulva- oder Zervixkarzinom sind derzeit ausständig.

Möglicherweise profitieren adipöse Ovarialkarzinompatientinnen auch weniger von adjuvanter Bevacizumabtherapie als normalgewichtige Patientinnen, die Datenlage hierzu ist jedoch dünn; ob dieser Effekt pharmakokinetische oder tumorbiologische Hintergründe hat, bleibt unklar [53]. Vergleichbare Beobachtungen sind auch für nicht gynäkologische Malignome vorbeschrieben [54].

Frühe klinische Daten zu nicht gynäkologischen Malignomen hinsichtlich des Therapieansprechens von Checkpointinhibitoren (CPI) im Rahmen experimenteller Immuntherapien könnten einen Kontrapunkt zu den Beobachtungen zu zytotoxischen Therapien bieten. So zeigt eine italienische retrospektive Multicenterstudie mit 976 Patientinnen, vorwiegend zu malignen Melanomen, Nierenzellkarzinomen und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, nach Adjustierung für mögliche Confounder signifikant bessere Ansprech- und Überlebensraten sowohl bei Patientinnen mit einem BMI ≥ 25 als auch in der Kohorte mit einem BMI ≥ 30 . Die Rationale ist unklar; abseits eines möglichen Dosierungsbias könnten durch pathologisch vermehrt adipöses Gewebe promotete Tumoren möglicherweise besser auf CPI-Therapien ansprechen. Derselbe Effekt wurde auch in unabhängigen, kleineren Kollektiven insbesondere für maligne Melanome vorbeschrieben [55, 56]. Entsprechende Daten zu gynäkologischen Malignomen sind ausständig, klinische Implikationen sind aktuell hieraus noch keine abzuleiten [57].

Ausblick und Zukunftsaspekte

Während der BMI aufgrund seiner einfachen und kostengünstigen klinischen Anwendbarkeit besticht, wurde die Aussagekraft betreffend Extremwerten und mangelnder diskriminatorischer Aussagekraft über Muskelanteil oder Fettverteilung wiederholt kritisiert. Als klinische Alternative könnte der Taillenumfang oder die Waist-to-Hip Ratio als prognostischer Faktor eine klinische Alternative bieten, da diese das onkogene Potenzial viszeralen Fettgewebes besser abbilden könnten. Die aktuelle Datenlage ist jedoch dünn, so konnte die Waist-to-Hip Ratio in einer Studie mit 4062 chinesischen Brustkrebspatientinnen zwar als unabhängiger Prognosefaktor etabliert werden, direkte Vergleiche zwischen dem Vorhersagewert von Waist-to-Hip Ratio und BMI stehen nicht zur Verfügung [58].

Hinsichtlich des negativen Einflusses der Adipositas auf Rezidivwahrscheinlichkeit und krebspezifisches Gesamtüberleben wurde adipös vermehrtes Fettgewebe als onkologisches Therapieziel postuliert und in präklinischen Modellen vorbeschrieben [59]. Wenngleich im nicht onkologischen Setting breit validiert, sind klinische Daten zu verfügbaren antiadipösen medikamentösen Wirkstoffen in der onkologischen Therapie ausständig. Glucagon-like Peptide 1-(GLP-1-)Rezeptorantagonisten wie Liraglutid führen durch Förderung von Insulinsynthese und deren Freisetzung sowie durch eine Hemmung der Magenentleerung klinisch zu einem Gewichtsverlust von 5–10% des Körpergewichts binnen 20 Wochen mit stabilen Langzeiteffekten unter Erhaltungstherapie. Dieser Effekt ist mit anderen einschlägig zugelassenen Präparaten wie dem

Lipasehemmer Orlistat oder dem Serotoninantagonisten Lorcaserin vergleichbar und dürfte der bariatrischen Chirurgie nicht unterlegen sein [60, 61]. Eine retrospektive Kohortenanalyse beschreibt im 5-Jahres-Follow-up nach bariatrisch forciertem Gewichtsverlust eine Risikoreduktion der Neuerkrankung an Endometriumkarzinomen um bis zu 40%. Für ein Absinken von Serumspiegeln von Sexualsteroiden und Insulin besteht ebenso breite Evidenz [62–64]. Eine forcierte Reduktion adipösen Fettgewebes durch ein medikamentöses Add-on zeigt sich somit in Zukunft als vielversprechender therapeutischer Ansatz vorstellbar.

Schlussfolgerung: Relevanz für den klinischen Alltag

Adipositas erhöht als unabhängiger Risikofaktor die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Endometrium- und postmenopausales Mammakarzinom um ein Vielfaches verglichen mit normalgewichtigen Patientinnen. Für das Zervix-, Vulva-, epitheliale Ovarialkarzinom und das prämenopausale Mammakarzinom sind epidemiologische Assoziationen zwar teils nachvollziehbar, jedoch ist die Evidenzlage weniger solide und die beschriebenen Effekte sind weniger ausgeprägt, zumal die HPV-Prävention für Vulva- und Zervixkarzinome einen klinisch weit bedeutsameren Stellenwert einnimmt und hinsichtlich der häufigsten high-grade serösen Subtypen epithelialer Ovarialkarzinome kein Zusammenhang ableitbar ist (► **Tab. 1**). Die Datenlage hinsichtlich klinischer Handlungsempfehlungen zeigt sich dünn. Für einen erhöhten BMI ohne assoziierte Komorbiditäten besteht auf Basis aktueller Evidenz weder ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Komplikationen im Rahmen operativer Primärtherapie noch eine erhöhte perioperative Mortalität, weswegen keine Kontraindikation für radikaloperative Strategien ableitbar ist. In Analogie sind bei Adipositas dosisreduzierte zytotoxische Chemotherapieschemata für Ovarial- und Endometriumkarzinomen mit einem schlechteren onkologischen Outcome assoziiert und daher trotz möglicher höherer Toxizität volle gewichtsadaptierte Dosierungen empfohlen. Eine Einbeziehung forcierter Reduktion adipösen Fettgewebes – sowohl durch bariatrische Chirurgie als auch durch medikamentöse Therapie – muss derzeit trotz der bekannten negativen Korrelation zwischen BMI, Rezidivwahrscheinlichkeit und onkologischem Outcome aufgrund ausstehender Evidenz auf klinische Studien beschränkt bleiben.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Hales CM, Fryar CD, Carroll MD et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007–2008 to 2015–2016. *JAMA* 2018; 319: 1723–1725
- [2] Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 200. doi:10.1186/1471-2458-8-200
- [3] Prammer-Waldhör M. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik, Wien: Statistik Austria 2019. Online (Stand: 29.09.2020): https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=detailedView§ionName=Gesundheit&pubId=543
- [4] Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1271: 37–43. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06750.x
- [5] Laviano A, Koverech A, Mari A. Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 348–354. doi:10.1017/S0029665115000117
- [6] Holzer RG, Park EJ, Li N et al. Saturated fatty acids induce c-Src clustering within membrane subdomains, leading to JNK activation. *Cell* 2011; 147: 173–184. doi:10.1016/j.cell.2011.08.034
- [7] Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009; 15: 930–939. doi:10.1038/nm.2002
- [8] McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014; 41: 36–48. doi:10.1016/j.immuni.2014.05.010
- [9] Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–1808. doi:10.1172/jci19246
- [10] Font-Burgada J, Sun B, Karin M. Obesity and Cancer: The Oil that Feeds the Flame. *Cell Metab* 2016; 23: 48–62. doi:10.1016/j.cmet.2015.12.015
- [11] Solinas G, Vilcu C, Neels JG et al. JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab* 2007; 6: 386–397. doi:10.1016/j.cmet.2007.09.011
- [12] Aguirre V, Werner ED, Giraud J et al. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002; 277: 1531–1537. doi:10.1074/jbc.M101521200
- [13] Nielsen S, Guo Z, Johnson CM et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113: 1582–1588. doi:10.1172/jci21047
- [14] Yang Y, Ju D, Zhang M et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis in porcine adipocytes. *Endocrine* 2008; 33: 261–269. doi:10.1007/s12020-008-9085-7
- [15] McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS et al. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6373–6378. doi:10.1158/1078-0432.ccr-06-0912
- [16] Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012; 33: 547–594. doi:10.1210/er.2011-1015
- [17] Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34: 2–11. doi:10.1016/j.diabet.2007.09.004
- [18] Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 461–470. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014
- [19] Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention—A review. *Steroids* 2015; 99: 56–60. doi:10.1016/j.steroids.2014.08.006
- [20] Cooper LA, Page ST, Amory JK et al. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing—implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 828–833. doi:10.1111/cen.12768
- [21] Lukanova A, Lundin E, Micheli A et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425–432. doi:10.1002/ijc.11529
- [22] He XY, Liao YD, Yu S et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer in postmenopausal women: a meta-analysis of prospective studies. *Horm Metab Res* 2015; 47: 485–490. doi:10.1055/s-0034-1395606

- [23] McCullough ML, Patel AV, Patel R et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 73–79. doi:10.1158/1055-9965.epi-07-2567
- [24] Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4225–4230. doi:10.1200/JCO.2016.69.4638
- [25] Wise MR, Jordan V, Lagas A et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 689.e1–689.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.175
- [26] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–1638. doi:10.1056/NEJMoa021423
- [27] Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer* 2014; 135: 2887–2899. doi:10.1002/ijc.28926
- [28] Suzuki R, Orsini N, Saji S et al. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 698–712. doi:10.1002/ijc.23943
- [29] Neuhauser ML, Aragaki AK, Prentice RL et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015; 1: 611–621. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1546
- [30] Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 307–314. doi:10.1007/s10549-012-2339-3
- [31] Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol* 2018; 4: e181771. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1771
- [32] Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4203–4216. doi:10.1200/jco.2016.68.4480
- [33] Catherine MO, Christina MN, David CW et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 251–262. doi:10.1530/ERC-12-0395
- [34] Hew KE, Bakhr A, Harrison E et al. The Effect of Obesity on the Time to Recurrence in Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer* 2013; 6: 31–35. doi:10.1016/j.cogc.2014.02.002
- [35] Klapdor R, Hillemanns P, Woelber LL et al. The influence of obesity on tumor recurrence in vulvar cancer patients. *J Clin Oncol* 2019; 37: e17130. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e17130
- [36] Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L et al. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 920–926. doi:10.1136/ijgc-2019-001187
- [37] Poorolajal J, Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25: 232–238. doi:10.1097/cej.0000000000000164
- [38] Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL et al. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 375–381. doi:10.1038/oby.2008.480
- [39] Lacey JV jr., Swanson CA, Brinton LA et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003; 98: 814–821. doi:10.1002/cncr.11567
- [40] Modesitt SC, van Nagell JR jr. The impact of obesity on the incidence and treatment of gynecologic cancers: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 683–692. doi:10.1097/01.ogx.0000180866.62409.01
- [41] Clarke MA, Fetterman B, Cheung LC et al. Epidemiologic Evidence That Excess Body Weight Increases Risk of Cervical Cancer by Decreased Detection of Precancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1184–1191. doi:10.1200/JCO.2017.75.3442
- [42] Ri M, Aikou S, Seto Y. Obesity as a surgical risk factor. *Ann Gastroenterol Surg* 2017; 2: 13–21. doi:10.1002/ags3.12049
- [43] Bouwman F, Smits A, Lopes A et al. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery—an institutional study and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 369–376. doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.020
- [44] Smits A, Lopes A, Das N et al. Surgical morbidity and clinical outcomes in ovarian cancer – the role of obesity. *BJOG* 2016; 123: 300–308. doi:10.1111/1471-0528.13585
- [45] Frumovitz M, Sun CC, Jhingran A et al. Radical hysterectomy in obese and morbidly obese women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 899–905. doi:10.1097/AOG.0b013e3181863280
- [46] Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM et al. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 41. doi:10.1007/s11912-019-0787-1
- [47] Benjamin ER, Dilektasli E, Haltmeier T et al. The effects of body mass index on complications and mortality after emergency abdominal operations: The obesity paradox. *Am J Surg* 2017; 214: 899–903. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.01.023
- [48] Horowitz NS, Wright AA. Impact of obesity on chemotherapy management and outcomes in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 201–206. doi:10.1016/j.ygyno.2015.04.002
- [49] Hanna RK, Poniewierski MS, Laskey RA et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 74–80. doi:10.1016/j.ygyno.2012.12.017
- [50] Au-Yeung G, Webb PM, DeFazio A et al. Impact of obesity on chemotherapy dosing for women with advanced stage serous ovarian cancer in the Australian Ovarian Cancer Study (AOCs). *Gynecol Oncol* 2014; 133: 16–22. doi:10.1016/j.ygyno.2014.01.030
- [51] Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1553–1561. doi:10.1200/jco.2011.39.9436
- [52] Furlanetto J, Eiermann W, Marmé F et al. Higher rate of severe toxicities in obese patients receiving dose-dense (dd) chemotherapy according to unadjusted body surface area: results of the prospectively randomized GAIN study. *Ann Oncol* 2016; 27: 2053–2059. doi:10.1093/annonc/mdw315
- [53] Slaughter KN, Thai T, Penarozza S et al. Measurements of adiposity as clinical biomarkers for first-line bevacizumab-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 11–15. doi:10.1016/j.ygyno.2014.01.031
- [54] Artaç M, Korkmaz L, Coşkun H et al. Bevacuzimab May Be Less Effective in Obese Metastatic Colorectal Cancer Patients. *J Gastrointest Cancer* 2019; 50: 214–220. doi:10.1007/s12029-017-0047-2
- [55] Richtig G, Hoeller C, Wolf M et al. Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: An observational multicentre study. *PLoS One* 2018; 13: e0204729. doi:10.1371/journal.pone.0204729
- [56] McQuade JL, Daniel CR, Hess KR et al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19: 310–322. doi:10.1016/S1470-2045(18)30078-0
- [57] Cortellini A, Bersanelli M, Buti S et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 57. doi:10.1186/s40425-019-0527-y

- [58] Zhang M, Cai H, Bao P et al. Body mass index, waist-to-hip ratio and late outcomes: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study. *Sci Rep* 2017; 7: 6996. doi:10.1038/s41598-017-07320-7
- [59] Sirin O, Kolonin MG. Treatment of obesity as a potential complementary approach to cancer therapy. *Drug Discov Today* 2013; 18: 567–573. doi:10.1016/j.drudis.2012.05.008
- [60] Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* 2017; 3: 3–14. doi:10.1002/osp4.84
- [61] Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C et al. Association Between Weight Loss and the Risk of Cancer after Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25 (Suppl. 2): S52–S57. doi:10.1002/oby.22002
- [62] Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2314–2326. doi:10.1200/jco.2011.37.9792
- [63] Monninkhof EM, Velthuis MJ, Peeters PH et al. Effect of exercise on postmenopausal sex hormone levels and role of body fat: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4492–4499. doi:10.1200/jco.2008.19.7459
- [64] McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64: 2923–2928. doi:10.1158/0008-5472.can-03-3393