



The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study

de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. *BMC Cancer*, 15:652 (2015)

Hintergrund In den letzten Jahren häuften sich Hinweise darauf, dass Fasten gesunde Zellen vor zytotoxischen Einflüssen schützt, Tumorzellen dagegen zusätzlich stresst. Ausgehend von dieser vor allem im Tiermodell nachgewiesenen "differenziellen Stressresistenz" initiierten de Groot und Kollegen eine randomisierte Pilotstudie zur Durchführbarkeit und Wirkung einer Fastenintervention in Kombination mit Chemotherapie (CHT).

Material & Methoden Insgesamt 13 Frauen mit HER2-negativem Mammakarzinom im Stadium II und III, für welche sechs dreiwöchige Zyklen CHT (Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid) vorgesehen waren, wurden in die Interventionsgruppe (Fasten 24 h vor bis 24 h nach CHT) oder Kontrollgruppe (gesunde Ernährung im gleichen Zeitraum) randomisiert. Zur Bewertung des Fastens wurden Nebenwirkungen dokumentiert und Blutparameter vor der Randomisierung und direkt vor sowie 7 Tage nach jeder CHT erfasst. Zusätzlich wurden Doppelstrangbrüche in der DNS von peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) durch Messung von γ -H2AX quantifiziert.

Ergebnis Das 48 stündige Fasten wurde gut toleriert. Zwei von sieben Patientinnen beendigten die Intervention vorzeitig nach dem 3. Zyklus aufgrund von Pyrexie bzw. einer rezidivierend fiebrigen Neutropenie, jedoch blieben diese Beschwerden auch während der restlichen Zyklen ohne

Fasten bestehen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Zahl und Schwere der Nebenwirkungen. Bezüglich der metabolischen Parameter ergaben sich gruppenspezifische Unterschiede hinsichtlich des Insulinspiegels, welcher nur in der Kontrollgruppe signifikant gegenüber dem Ausgangswert anstieg, und des IGF-1 Spiegels, welcher nur in der Fastengruppe signifikant abfiel. Hinsichtlich der hämatologischen Parameter unterschieden sich beide Gruppen zu Beginn jeder CHT nicht, jedoch war die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl der Fastengruppe 7 Tage nach CHT signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Für Leukozyten und Neutrophile ergaben sich keine Unterschiede. In manchen PBMC-Subtypen war γ -H2AX nach der CHT nur in der Kontrollgruppe signifikant erhöht.

So lautete die Schlussfolgerung der Autoren, dass kurzzeitiges Fasten in Verbindung mit CHT sicher war und hämatologische Nebenwirkungen abgeschwächt werden konnten. Es ergaben sich Hinweise auf eine schnellere DNS-Reparatur bzw. eine geringere DNS Schädigung in PBMCs. Größere Studien und die Untersuchung von längeren Fastenperioden sollten mehr Aufschlüsse über den möglichen Nutzen des Fastens in Verbindung mit CHT liefern.

Kommentar Der Begriff der differentiellen Stressresistenz (engl. differential stress resistance; DSR) wurde 2008 von der Forschungsgruppe um Valter Longo eingeführt, um den durch kurzzeitiges Fasten vermit-

telten Schutz des Organismus, nicht aber von Tumorzellen, vor zytotoxischen Einwirkungen zu beschreiben (Raffaghello et al., 2008). Ihre Überlegungen basierten auf Erkenntnissen, dass langfristige Kalorienrestriktion in verschiedenen Modellorganismen neben einer lebensverlängernden Wirkung eine Erhöhung der anti-oxidativen Kapazität von Zellen zur Folge hat, welche zum Teil durch eine Herabregulierung der RAS und Akt Signalwege induziert wird. Ausgelöst durch die Verminderung von Wachstumsfaktoren wie Glukose, Insulin und IGF-1 bewirkt diese verminderte Signaltransduktion ein Umschalten von Wachstum auf Zellerhalt und Stressresistenz. Tumorzellen hingegen, welche durch genetische Mutationen auf Wachstum programmiert sind, würden von dieser Stressresistenz nicht profitieren. DSR durch Fasten wurde inzwischen in einer Reihe von experimentellen *in vitro* und *in vivo* Studien mit verschiedenen Chemotherapeutika nachgewiesen (Raffaghello et al., 2008; Lee et al., 2010, 2012; Huisman et al., 2015, 2016). Darüber hinaus ergaben sich Hinweise, dass Tumorzellen durch Fasten nicht nur geschützt werden, sondern zusätzlich in ihrem Wachstum gehemmt und gegenüber CHT sensibilisiert werden können (Lee et al., 2012; Safdie et al., 2012; D'Aronzo et al., 2015). Der Vorteil von kurzzeitigem Fasten gegenüber einer langfristigen Kalorienrestriktion besteht in einer viel drastischeren Verminderung von Wachstumsfaktoren (Lee & Longo, 2011) und der Vermeidung eines dauerhaften Gewichtsverlustes - was es theoretisch für den Einsatz auch bei Tumorpatienten interessant macht. Eine erste Serie von 10 Patienten, welche 48-140 h vor und 5-56 h nach Applikation ihrer CHT fasteten, zeigte eine gute Verträglichkeit dieser Intervention und erbrachte erste Hinweise auf geringere Nebenwirkungen, vor allem eine Reduzierung von Fatigue und gastrointestinalen Beschwerden (Safdie et al., 2009). Mit der Arbeit von de Groot et al. liegt nun die erste randomisierte Studie zur Untersuchung der DSR-Hypothese durch Kurzzeitfasten vor. Die 48-stündige Fastenperiode,

während der nur Wasser, Tee und Kaffee ohne Zucker erlaubt waren, wurde ohne Komplikationen vertragen. Dennoch konnte keine bessere Verträglichkeit der applizierten CHT erreicht werden. Die Autoren geben als eine mögliche Erklärung das große Nebenwirkungsspektrum an, welches die positiven Effekte des Fastens "verschleiert" haben könnte. Als zweite Möglichkeit wird diskutiert, dass das 24-stündige Fasten vor der CHT nicht ausreichend war, eine genügend große Absenkung von Wachstumsfaktoren herbeizuführen. In der Tat rufen die an Modellorganismen erprobten Fastenprotokolle (in der Regel 24-72 h Fasten vor der CHT) aufgrund der in diesen Organismen hohen Stoffwechsel- und Tumorstadiumsraten schnellere und drastischere Effekte hervor als beim Menschen zu erwarten ist (Klement & Fink, 2016). So zeigte zum Beispiel die vorläufige Auswertung einer anderen Phase I Studie, dass mindestens 48 h Fasten vor und 24 h nach Platin-basierter CHT notwendig waren, um eine signifikant schnellere Regeneration der Lymphozytenzahl zu erreichen (Cheng et al., 2014). Zudem wurde bei den Patientinnen in der Studie von de Groot et al. zwar eine Senkung der IGF-1-Konzentrationen durch Fasten erreicht, jedoch eine Senkung des Glukose- und Insulinspiegels durch die Dexamethasongabe vor jeder CHT verhindert. Somit wurden wichtige metabolische Effekte aus den experimentellen Arbeiten nicht imitiert.

Dennoch fanden de Groot et al. Hinweise auf eine DSR der Blutzellen, insbesondere eine schnellere Erholung der Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen. Sehr interessant sind zudem die Ergebnisse zur γ -H2AX Anreicherung in Immunzellen, die auf eine beschleunigte Reparatur bzw. teilweise Verhinderung von DNS-Doppelstrangbrüchen in bestimmten PBMC Subpopulationen schließen lassen. Diese Ergebnisse wären konsistent mit einer verbesserten DNS-Reparatur durch Kalorienrestriktion, welche auch für die Strahlentherapie genutzt werden könnte (Klement & Champ, 2014).

Zukünftige Studien müssten klären, wel-

che Rolle die innerhalb der Fastengruppe absolut niedrigeren IGF-1 Spiegel gegenüber den nur im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigeren Insulinspiegeln gespielt haben könnten. Insulin und IGF-1 unterliegen beim Menschen einer komplexen Regulation, bei der Kohlenhydrat- und Proteinaufnahme eine wichtige Rolle spielen (Klement & Fink, 2016). Die Modulation der Insulin/IGF-1 Achse durch sogenannte fasting mimicking diets stellt einen interessanten Ansatz als Alternative zur Kalorienrestriktion/Fasten dar, insbesondere bei drohender Mangelernährung (Klement, 2013). In diesem Zusammenhang müsste die Entwicklung der Körperzusammensetzung während kombinierter Fasten- und CHT-Zyklen besser untersucht werden, um klare Kontraindikationen gegen Fasten definieren zu können. Die von de Groot et al. publizierten Ergebnisse legen jedoch schon jetzt nahe, dass Fasten für bestimmte Patientengruppen eine kostenlose, gut tolerierbare und potentiell effektive supportive Option darstellt – persönliche Mitwirkung und Motivation des Patienten vorausgesetzt.

Literatur

- Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci*, 105:8215-8220 (2008)
- Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res*, 70:1564-1572 (2010)
- Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*, 4:124ra27 (2012)
- Huisman SA, Bijman-Lagcher W, Ijzermans JNM, Smits R, de Bruin RWF. Fasting protects against the side effects of irinotecan but preserves its anti-tumor effect in Apc15lox mutant mice. *Cell Cycle*, 14:2333-2339 (2015)
- Huisman SA, de Bruijn P, Ghobadi Moghaddam-Helmantel IM, IJzermans JNM, Wiemer EAC, Mathijssen RHJ, et al. Fasting protects against the side effects of irinotecan treatment but does not affect anti-tumour activity in mice. *Br J Pharmacol*, 173:804-814 (2016)
- Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, et al. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS ONE*, 7:e44603 (2012)
- D'Aronzo M, Vinciguerra M, Mazza T, Panebianco C, Saracino C, Pereira SP, et al. Fasting cycles potentiate the efficacy of gemcitabine treatment in in vitro and in vivo pancreatic cancer models. *Oncotarget*, 6:18545-51857 (2015)
- Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*, 30:3305-3316 (2011)
- Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*, 1:988-1007 (2009)
- Klement RJ, Fink MK. Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: exploiting the full repertoire against cancer. *Oncogenesis*, 5:e193 (2016)

Cheng C-W, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, et al. Prolonged Fasting Reduces IGF-1/PKA to Promote Hematopoietic-Stem-Cell-Based Regeneration and Reverse Immunosuppression. *Cell Stem Cell*, 14:810-23 (2014)

Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev*, 33:217-229 (2014)

Klement RJ. Calorie or Carbohydrate Restriction? The Ketogenic Diet as Another Option for Supportive Cancer Treatment. *Oncologist*, 18:1056 (2013)