

Silke Spahn- Horn, geb. Spahn

Dr. med.

Einfluß der familiären Vorgeschichte auf das Ovarialkarzinomrisiko bei Frauen im Alter von 20 – 75 Jahren unter Berücksichtigung etablierter reproduktiver Faktoren.

Geboren am 09. März 1970 in Gummersbach

Reifeprüfung am 12. Mai 1989 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis SS 1997

Physikum am 23. März 1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Ludwigsburg

Staatsexamen am 13. Mai 1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktormutter: Priv.- Doz. Dr. sc. hum. J. Chang – Claude

Von 1993 bis 1996 wurde am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg eine Studie zur Klärung des Vorkommens ätiologisch relevanter Faktoren bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms in einer deutschen Population durchgeführt und einer anschließenden Bewertung des Einflusses auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit. Es handelte sich hierbei um die erste deutsche Studie, die sich in dieser Art mit den verschiedenen Erkrankungsfaktoren in Bezug auf die Entstehung eines Ovarialmalignoms beschäftigte. Hierbei wurde besondere Aufmerksamkeit auf das Zusammenspiel von exogene und endogenen Riskofaktoren gelegt. Um die Bedeutung der familiären Anamnese mit verschiedenen Krebsarten für das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken zu beleuchten, werden in dieser Arbeit detailliert erhobene Daten zu der Familienvorgeschichte und den entsprechenden Stammbäumen verwendet.

Es handelte sich um eine populationsbezogene, individuell gematchte Fall – Kontroll Studie (282 Fälle und 533 Kontrollen), die in den zwei Studienregionen Heidelberg und Freiburg durchgeführt wurde. Aufnahmekriterien für die inzidierten Fälle waren ein histologisch gesichertes Ovarialmalignom oder Borderlinetumor; weiterhin mußten die Kandidatinnen in einem Alter von 20 Jahren bis 75 Jahren und wohnhaft in einer der beiden Studienregionen sein.

Die Kontrollgruppe aus der Bevölkerung mußten mit den Fällen hinsichtlich des Alters und Wohnorts übereinstimmen. Es durfte keine Anamnese über ein Ovarialmalignom oder eine

Ovariectomie vorliegen. Anhand eines Fragebogens wurden die Studienteilnehmerinnen Fragen zu allgemein anerkannten Faktoren, wie Sozialstatus, Alter, Kinderanzahl, Menarchen - bzw. Menopausenstatus, Hormoneinnahme und der Eigen - und Familienanamnese in Bezug auf weitere Krebserkrankungen gestellt. Die Auswertung erfolgte zunächst für alle Faktoren univariat. Für bestimmte Fragestellungen erfolgte eine multivariate Bewertung mit Adjustierung auf Variablen, die sich in unserer Studie oder bereits zuvor durchgeführten Studien als Einflußgröße gezeigt haben. Die Errechnung der Odds Ratios erfolgte mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells. Der Varianzbereich der ermittelten Werte wurde anhand des 95%- Konfidenzintervalls angegeben.

Die Daten der Studie zeigten den protektiven Effekt verschiedener Faktoren auf die Entstehung von Ovarialmalignomen, die bereits in vorherigen epidemiologischen Studien belegt worden waren. Die Einnahme hormonaler Ovulationshemmer konnte als einer stärksten schützenden Einflüsse mit 52% Reduktion des Erkrankungsrisikos in einem 95% Konfidenzintervall von 0,34 bis 0,67 dargestellt werden. Ein langer Verwendungszeitraum konnte die Erkrankungswahrscheinlichkeit ebenso positiv beeinflussen wie ein Einnahmebeginn bereits in jungen Jahren. Frauen, die angaben mindestens einmal schwanger gewesen zu sein, können mit einer 38%igen Reduktion (95%-KI = 0,41-0,94) ihres Erkrankungsrisikos rechnen. Ein Nutzen von mehreren Schwangerschaften konnte in diesem Zusammenhang nicht festgestellt werden. Aus den Angaben über die Brustfütterung konnte für die Studienteilnehmerinnen, die ihre Kinder ein bis drei oder mehr als 13 Monate gestillt haben, eine Risikoreduktion um 44% (95%KI = 0,34-0,92) bzw. 50% (95%KI = 0,26-0,99) dargestellt werden. Frauen, die durch eine tubale Ligation sterilisiert waren, hatten ein um 55% vermindertes Erkrankungsrisiko in einem 95%-Konfidenzintervall von 0,24 bis 0,85, bei Studienteilnehmerinnen deren Uterus entfernt worden war, zeigte sich eine Risikoreduktion um 26% in den Grenzen von 0,52 bis 1,06.

Eine Erkrankung in der Familie ersten Grades mit Ovarialkarzinomen gaben 2,2% der Fälle an. Ein Anteil von 11,3% der erkrankten Studienteilnehmerinnen hatten mindestens eine Angehörige ersten Grades mit Brustkrebs. Frauen mit einer familiären Vorgeschichte erkrankten in unserer Studie bedeutend früher als die Fälle ohne Familienvorgeschichte. Es konnte für das Vorkommen eines Ovarialmalignomfalles in der Familie ersten Grades (Mutter und/oder Schwester) ein 8,1fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (95%KI = 1,57-42,10) in der multivariaten Analyse nachgewiesen werden. Bei einer erkrankten Mutter stieg das Odds Ratio der Töchter auf 3,0 mit einem 95%- Konfidenzintervall von 0,50 bis 17,95. Bei der Auswertung der Familienvorgeschichte mit Brustkrebs waren Fälle und Kontrollen gleich häufig mit einer an Brustkrebs erkrankten Mutter vorbelastet, so daß bezüglich des Brustkrebses bei Müttern kein Effekt auf den Risikoschätzer festgestellt werden konnte. Mit

einer erkrankte Schwester stieg das Risiko jedoch um das 1,8fache an (95%KI = 0,79-3,97). Bei einem Fall von Ovarial- oder Mammamalignomen in der Familie ersten Grades war das Risiko um das 1,3fache (95%KI = 0,82-2,18) bei mindestens zwei Fälle um das 2,5fache (95%KI = 0,67-9,56) erhöht. Bei mindestens zwei Erkrankten in der Verwandtschaft zweiten Grades mütterlicherseits verdoppelt sich das Risiko in einem 95%- Konfidenzintervall von 0,32 bis 12,32.

Bei der näheren Betrachtung der modifizierenden Faktoren für eine positive oder negative Familienvorgeschichte in Bezug auf das Ovarial-/Mammamalignom zeigte sich, daß die Sterilisation und Hysterektomie bei Fällen mit erkrankten Verwandten keinen Schutzeffekt mehr darstellten. Vielmehr zeigte eine anschließende Analyse der beiden Faktoren, getrennt für die Frauen mit einer positiven oder negativen Familienvorgeschichte, daß eine Hysterektomie bei den Fällen mit einer familiären Anamnese keinen Einfluß mehr auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit hatte, wohingegen die Sterilisation mit einem Wert der Odds Ratio von 1,77 in einem 95% Konfidenzintervall von 0,56 bis 5,60 auf eine Risikosteigerung hindeuten könnte.

Aufgrund der populationsbezogenen Durchführungsart der zugrundeliegenden Studie konnte erstmals das „population attributable risk“ (PAR) der Familienvorgeschichte für die deutsche Bevölkerung bestimmt werden. Das PAR beschreibt den Anteil von Malignomfälle, die vermieden worden wären, wenn die Gesamtpopulation einem bestimmten Risikofaktor nicht ausgesetzt worden wäre. Das PAR der familiären Anamnese betrug 4%.

Andere epidemiologische Studien haben ebenfalls eine familiäre Belastung mit einer Ovarial- oder Mammakarzinomerkrankung als einer der stärksten Risikofaktoren belegt. Man kann in einigen Familien von einer Häufung sporadischer Fälle ausgehen. Familien mit mehreren Ovarialkarzinomfällen können jedoch z. T. auf Mutationen in einem oder mehreren Genen, wie die BRCA1- und BRCA2- Gene, zurückgeführt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß es zwar in der Gesamtbevölkerung nur eine kleine Anzahl von Ovarial- und/oder Mammakarzinomfamilien gibt, diese jedoch durch ihre familiäre Disposition erheblich gefährdet sind. Da das Ovarialmalignom trotz neuerer Behandlungspläne weiterhin eine sehr niedrige 5 – Jahres – Überlebensrate hat, ist es wichtig im Sinne einer klinischen Prävention diese Familien herauszufiltern und frühzeitig einem geeigneten Screeningprogramm zuzuführen. Der Aufbau eines deutschen Registers nach dem Vorbild des 1981 gegründeten „Familial Ovarian Cancer Registry“ in den USA wäre für dieses Vorhaben ein großer Vorteil. Frauen mit einer Verwandten ersten Grades, welche vor

dem 40. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom erkrankte, können sich zu einer genetischen Beratung an eine der zwölf Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs wenden. Bei zwei oder mehr betroffenen Angehörigen in der Verwandtschaft ersten Grades sollte eine der Verwandten vor dem 50. Lebensjahr erkrankt sein. Die Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs werden von der Deutschen Krebshilfe gefördert und sollen den betroffenen Familien mit genetischer Beratungen zur Seite stehen und bei der Entscheidungsfindung der möglichen Interventionen, z. B. eine prophylaktische Ovariectomie bei positiven Testergebnissen, behilflich sein.