

Silke Schieber

Dr. med.

Das Brustkrebsrisiko bei prämenopausalen Frauen in Abhängigkeit von reproduktiven Variablen wie der Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Stilldauer der Kinder, Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüchen

Geboren am 07.08. 1968 in Stuttgart

Reifeprüfung am 06.05.1988 in Leonberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 1995/96

Physikum am 10.09.1990 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Ludwigsburg

Staatsexamen am 13. Mai 1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum

Doktorvater: Herr Prof. Dr. sc. math. Jürgen Wahrendorf

Ziel dieser Arbeit ist, mögliche ursächliche Zusammenhänge zwischen bestimmten Lebensstilfaktoren bei Frauen und der Entwicklung eines prämenopausalen Mammakarzinoms in Deutschland darzustellen. Diese Untersuchung ermöglicht zum ersten Mal in Deutschland eine Schätzung der Prävalenz verschiedener Risikofaktoren für die Gruppe der Frauen unter 50 Jahren. Diese Qualifizierung der exogenen Faktoren ist eine Voraussetzung für die spätere Untersuchung von Gen-Umwelt-Interaktionen. In dieser Auswertung wurden neben allgemein als Risikofaktoren gesicherten Einflüssen wie Alter bei Eintritt der Menarche, Ausbildungsstand, Kinderzahl, Alter bei der ersten Lebendgeburt, familiäre Vorgeschichte des Mammakarzinoms bei einer oder mehreren weiblichen Verwandten ersten Grades insbesondere die folgenden Fragestellungen bearbeitet, in welcher Weise hormonelle orale Kontrazeptiva, Stillen und Schwangerschaftskomplikationen wie Fehlgeburten oder Schwangerschaftsabbrüche das Risiko prämenopausaler Frauen verändern, an Brustkrebs zu erkranken.

Bei der Analyse der Daten über den Gebrauch von oralen Kontrazeptiva wurde vor allem Wert darauf gelegt, bestimmte Einnahmemuster (Anwendung in jungen Jahren, vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft, über einen langen Zeitraum am Stück) und unterschiedliche Inhaltsstoffe (Ethinylestradiol, Mestranol, sogenannte Hochpotenzgestagene) und deren eventuelle Einflüsse auf das Mammakarzinomrisiko zu analysieren.

Beim Stillen wurden Zusammenhänge zwischen der gesamten Stilldauer aller Kinder, der Frage, ob das erste Kind gestillt wurde und dem Mammakarzinomrisiko untersucht.

Bei Schwangerschaftskomplikationen wurden sowohl die Einflüsse der einzelnen Ereignisse als auch die der Gesamtheit aller Schwangerschaften einer Frau und deren Reihenfolge betrachtet.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine epidemiologische Studie. Es ist eine Auswertung von Daten aus einer bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie, der genetisch-epidemiologischen zur Ätiologie des prämenopausalen Mammakarzinoms der Abteilung Epidemiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (Studienleiterin: Dr. sc. hum. Jenny Chang-Claude, Abteilungsleiter: Prof. Dr. sc. math. Jürgen Wahrendorf).

In diese Auswertung einbezogen wurden durch selbst auszufüllende Fragebogen erhobene Daten von 163 Mammakarzinompatientinnen bis 50 Jahre und 248 per Zufallsverfahren ausgewählten gleichaltrigen Bevölkerungskontrollen mit Hauptwohnsitz in der Studienregion „Kurpfalz“ (Kreise Heidelberg, Mannheim, Rhein-Neckar-Kreis, Neckar-Odenwald-Kreis, Kreis Ludwigshafen Stadt und Kreis Ludwigshafen mit Speyer und Frankenthal). Die Diagnose des neu aufgetretenen Mammakarzinoms mußte in der Zeit vom 1. Januar 1992 bis zum 31. Juni 1993 in einer der 30 teilnehmenden Kliniken in der Region histologisch gesichert worden sein, weiterer Stichtag für das Einbeziehen in diese Zwischenauswertung war der Eingang des Studienfragebogens bis zum 1. Juni 1994.

Die Patientinnen und Bevölkerungskontrollen wurden individuell gematcht, wobei 52 Fällen je eine und 98 Fällen je zwei Kontrollpersonen zugeordnet wurden. 13 Fälle wurden nach einem Zufallsverfahren gleichaltrigen Fall-Kontroll-Paaren zugeordnet. Ausgewertet wurden die Daten mit dem Softwarepaket SAS zunächst deskriptiv, anschließend wurden die Risikoschätzer (Odds Ratio) univariat berechnet sowie für mehrere Variablen die multivariate logistische Regression erstellt.

Bestätigt wurde in dieser Auswertung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines prämenopausalen Mammakarzinoms bei einer früh eintretenden Menarche (OR 1.9 95 % CI 1.00-3.68 bei Eintritt der Menarche bis zum Alter von 12 Jahren) sowie bei familiärer Vorbelastung bei einer Verwandten ersten Grades. Hier erhöhte sich das Risiko allerdings stärker bei Frauen, deren Mutter an Brustkrebs litt, als bei denjenigen, deren Schwester erkrankte. Keine signifikante Risikoveränderung zeigte sich bei der Analyse des Alters der Frau bei der Geburt ihres ersten Kindes sowie im Zusammenhang mit dem Ausbildungsstand.

Die Tatsache, daß eine Frau jemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatte, veränderte ihr Risiko für Brustkrebs nicht. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen bestimmten Einnahmemuster und Inhaltsstoffen hormoneller Verhütungsmittel und dem Mammakarzinomrisiko gefunden werden.

Gleiches gilt für den Einfluß des Stillens eigener Kinder, bei dem sich in unserer Studienpopulation keinerlei positiver oder negativer Zusammenhang zum Auftreten eines prämenopausalen Mammakarzinoms darstellte.

Ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte sich allerdings, wenn eine Frau eine vorzeitig durch Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch beendete Schwangerschaft in der Anamnese hatte (OR = 1.9 95% CI 1.12 - 3.22). Dieses Risiko blieb auch bei der multivariaten Auswertung adjustierter Daten bestehen, wenn Kinderzahl oder das Alter bei der ersten Lebendgeburt in die Analyse einbezogen worden waren. Somit zeigt sich in unserer Studienpopulation ein anscheinend unabhängiges Risiko für die Entwicklung eines prämenopausalen Mammakarzinoms bei einer vorzeitig beendeten Schwangerschaft. Dieses Risiko scheint weiterhin durch die Reihenfolge der vorzeitig beendeten Schwangerschaft im Verhältnis zu weiteren, normal verlaufenden Schwangerschaften im Leben einer Frau beeinflusst zu werden. Dabei scheint das Risiko weiter anzusteigen, wenn alle Schwangerschaften nicht normal verlaufen, spätere komplikationslose Schwangerschaften, die zur Geburt lebender Kinder führen, scheinen dieses Risiko jedoch wieder zu reduzieren.

Einschränkend ist bei der Beurteilung der Bedeutung unserer Ergebnisse neben verschiedenen Verzerrungsmöglichkeiten, die im Diskussionsteil ausführlich abgehandelt werden, auch die für eine epidemiologische Fall-Kontroll-Studie nicht allzu große Teilnehmerzahl von 163 Patientinnen und 248 Bevölkerungskontrollen hinzuweisen.

Die erhöhten Risiken sind daher unserer Ansicht nach, obwohl statistisch signifikant, nur als Hinweis einer möglichen positiven Korrelation eines Risikofaktors mit der Entwicklung eines prämenopausalen Mammakarzinoms zu beurteilen.

Abschließend ist daher zu sagen, daß Ergebnisse aus Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen reproduktiven Variablen wie vorzeitig beendeten Schwangerschaften und dem prämenopausalen Mammakarzinom weiterhin als gegensätzlich beurteilt werden müssen. Es besteht daher ein Bedarf an weitergehenden Studien und Auswertungen, in denen dieser Themenbereich in Zukunft weitergehend bearbeitet werden kann und damit eindeutiger geklärt werden kann.