

Jacqueline Royar
Dr. med.

Reproduktive, hormonelle und andere Einflüsse auf die Ätiologie von Ovarialmalignomen

Geboren am 24.11.1972 in Saarbrücken
Reifeprüfung am 19.05.1992 in Ladenburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis WS 1998
Physikum am 29.08.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwetzingen
Staatsexamen am 21.10.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Frau Priv.-Doz. Dr. sc. hum. Jenny Chang-Claude

In den Jahren 1993 – 1996 wurde in Deutschland am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg eine bevölkerungsbezogene, individuell gematchte Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, um für die Entwicklung maligner Ovarialtumore ätiologisch relevante reproduktive und hormonelle Faktoren zu identifizieren und deren Einfluß auf das Erkrankungsrisiko zu quantifizieren. Die Durchführung der Studie erfolgte in zwei definierten Studienregionen, der Studienregion „Heidelberg“, mit einer Gesamteinwohnerzahl von circa 1.3 Millionen, und der Studienregion „Freiburg“, mit einer Gesamteinwohnerzahl von circa 0.9 Millionen. Es sollten alle Frauen in die Studie eingeschlossen werden, die erstmals innerhalb des Studienzeitraums an einem histologisch gesicherten malignen Ovarialtumor oder einem Borderline-Tumor erkrankt waren, zum Diagnosezeitpunkt nicht älter als 75 Jahre alt waren und in einer der beiden definierten Studienregionen wohnten. Die Erfassung der Patientinnen erfolgte in enger Zusammenarbeit mit 26 Kliniken der beiden Studienregionen, die Ovarialmalignom-Patientinnen behandelten. Zu jedem Neuerkrankungsfall wurden zwei Kontrollpersonen gleichen Alters aus der Wohnbevölkerung der jeweiligen Studienregion durch ein Zufallsstichprobenverfahren gezogen. Als Bevölkerungskontrolle zugelassen war, wer nicht selbst an einem Ovarialmalignom erkrankt und auch nicht beiderseits ovariectomiert war. Insgesamt konnten 282 Ovarialmalignom-Patientinnen und 533 individuell gematchte Bevölkerungskontrollen für die Teilnahme an dieser Studie gewonnen werden. Das Studienmaterial bestand aus einem 20-seitigen Fragebogen, der Fragen zu persönlichen Daten, Berufsleben, Körperbau, medizinischer Vorgeschichte sowie zu Familienvorgeschichte, Schwangerschaften, Hormoneinnahme und Genußmittel enthielt. Die Auswertungen zu den einzelnen, in dieser Arbeit untersuchten Faktoren erfolgte zunächst kategoriell und univariat. Es folgten multivariate Analysen zur Adjustierung gegenüber Variablen, die sich entweder in unserer Studie als Einflußfaktoren auf das Ovarialmalignom-Erkrankungsrisiko dargestellt hatten oder bereits durch andere epidemiologische Studien gesichert waren.

Durch die vorliegende Studie war es möglich, den schützenden Einfluß verschiedener Faktoren auf die Entwicklung maligner Ovarialtumore, wie die Durchführung einer Sterilisation, Stillen über den Zeitraum von mindestens einem Monat und die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die bereits aus epidemiologischen Studien des inner- und außereuropäischen Auslandes bekannt waren, auch für die deutsche Bevölkerung nachzuweisen. Als

theoretisches Erklärungsmodell für den schützenden Einfluß einiger dieser Faktoren wird eine Reduktion der Ovulationsereignisse einer Frau und eine damit in Zusammenhang stehende Minderung der Entartungswahrscheinlichkeit ovariellen Gewebes diskutiert. Danach führen Einflüsse, die Ovulationen supprimieren, wie zum Beispiel Schwangerschaften, Stillen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva, zu einer Senkung des Erkrankungsrisikos. Der bereits in zahlreichen epidemiologischen Studien beschriebene protektive Einfluß von Schwangerschaften auf das Eierstockkrebs-Risiko konnte in der hier vorliegenden Studie nur in der univariaten Analyse beobachtet werden. Sowohl ausgetragene Schwangerschaften, als auch durch Interruptiones oder spontane Aborte unterbrochene Schwangerschaften blieben nach Berücksichtigung anderer Einflußfaktoren dieser Studie ohne erkennbaren Effekt auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit. Für Stillen über den Zeitraum von mindestens einem Monat konnte eine signifikante Risikoreduzierung um 42% gezeigt werden, wobei sich der protektive Effekt bei einer Betrachtung der Gesamt-Stillzeit bereits nach 1-3 Monaten zeigte. Ferner konnte bei einer Gesamt-Stilldauer von 13 Monaten und länger eine zusätzliche Risikoreduzierung auf 41% beobachtet werden. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva stellte sich in der vorliegenden Studie, wie auch in zahlreichen vorausgegangenen epidemiologischen Studien, als ein potenter Schutzfaktor dar mit einer Reduzierung des Erkrankungsrisikos von mehr als 50% bei einer Einnahmedauer von mindestens einem Jahr. Ferner sah man einen deutlichen Trend der Risikoreduzierung mit zunehmender Gesamt-Einnahmedauer bis zu einer Risikoreduzierung von 88% bei einer Gesamt-Einnahmedauer von 21 Jahren und länger. Eine signifikante Reduzierung des Risikos für Ovarialmalignome konnte selbst 21 Jahre und länger nach Beendigung der Einnahme beobachtet werden. Weiterhin zeigte sich, daß das Ovarialkrebs-Risiko um so geringer war, je jünger die Frauen zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme oraler Kontrazeptiva waren. Eindeutige Unterschiede zwischen Einphasen-, Zweiphasen-, Dreiphasen-, sowie Sequential- und Gestagenpräparaten konnten nicht sicher festgestellt werden. Ebenso konnten keine sicheren Unterschiede zwischen den in dieser Studie untersuchten Gestagenkomponenten in oralen Kontrazeptiva festgestellt werden. Ein protektiver Effekt der heute weit verbreiteten im Ethinylestradiol-Gehalt niedrig dosierten Micropillen wird zwar vermutet, jedoch konnten bisher Ergebnisse aus epidemiologischen Studien diese Vermutung nicht ausreichend belegen. In der vorliegenden Studie war es möglich, eine signifikante Risikoreduzierung auch für niedrig dosierte orale Kontrazeptiva, sogenannte Micropillen, darzustellen. Darüber hinaus konnte sogar gezeigt werden, daß mit abnehmender durchschnittlich täglich eingenommener Ethinylestradiol-Dosis eine zusätzliche Risikoreduzierung erfolgte. Eine plausible biologische Erklärung hierfür ist derzeit allerdings nicht bekannt. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch mögliche Selektionsbias muß daher in Erwägung gezogen werden.

Neben diesen Einflüssen, die eine Suppression von Ovulationsereignissen bewirken, gelten auch Hysterektomie und Sterilisation als gesicherte protektive Faktoren. Es wird vermutet, daß durch den Verschluß der Tuben beziehungsweise durch die Entfernung der Gebärmutter noch nicht näher bekannte Noxen keinen direkten Zugang mehr zu den Ovarien haben. Für die Durchführung einer Sterilisation konnte in der vorliegenden Studie eine Reduzierung des Erkrankungsrisikos auf 47% gezeigt werden. Der protektive Effekt einer Sterilisation zeigte sich bereits 0-5 Jahre nach Durchführung und konnte selbst nach 16 und mehr Jahren noch beobachtet werden. Der schützende Einfluß einer Hysterektomie stellte sich altersabhängig dar. So konnte eine Risikoreduzierung auf 45% beobachtet werden, wenn die Hysterektomie vor dem 40. Lebensjahr durchgeführt wurde gegenüber 13%, wenn dies zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß die Einnahme oraler Kontrazeptiva aufgrund ihrer starken Risikoreduzierung und hohen Prävalenz in der Bevölkerung der wichtigste bisher

bekannte Schutzfaktor für eine Eierstockkrebs-Erkrankung ist. Durch die zunehmende Einnahme der so genannten Micropillen, ist es deshalb wichtig, den protektiven Effekt dieser niedrig dosierten Präparate ebenfalls nachzuweisen. Eine Bestätigung der in dieser Studie erstmalig gewonnenen Ergebnisse bezüglich einer Risikoreduzierung durch die Einnahme niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva mit Hilfe weiterer Studien wäre daher von großer gesundheitspolitischer Bedeutung.