

Welche sind die Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs bei bestehendem Ovarialkarzinom?

Bergfeldt K, Nilsson B, Einhorn S, Hall P. Breast cancer risk in women with a primary ovarian cancer – a case-control study. *Eur J Cancer* 2001;37:2229–34.

Fragestellung: Welche Risikofaktoren lassen sich für die Entwicklung eines primären Mammakarzinoms bei bestehendem Ovarialkarzinom identifizieren? Kann die erhöhte Inzidenz eines zweiten Tumors durch Artefakte erklärt werden?

Hintergrund: Analysen von Krebsregisterdaten zeigen, dass Frauen mit einem Ovarialkarzinom ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines zweiten Tumors aufweisen. Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ist die Inzidenz eines zweiten primären Tumors bei bestehenden Ovarialkarzinom zwischen 28% und 50% höher. Die Inzidenz eines primären Mammakarzinoms ist in dieser Gruppe von Frauen 20–40% höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Zur Erklärung dieses Phänomen sind verschiedene Faktoren vorgeschlagen worden, wie z.B. gemeinsame genetische bzw. hormonelle Ätiologie. Für Brust- und Ovarialkarzinom stellen die Anzahl der Geburten und das Klimakteriumsalter bekannte Risikofaktoren dar. Eine weitere mögliche Erklärung ist die iatrogene Induktion des zweiten Tumors durch die chemo- bzw. radiotherapeutische Behandlung des Ovarialkarzinoms. Die erhöhte Inzidenz könnte aber auch dadurch erklärt werden, dass aufgrund der engeren medizinischen Betreuung nach der Behandlung des ersten Tumors eine höhere Entdeckungsrate vorliegt. Fehler beim Kodieren in Krebsregistern könnten die Unterschiede ebenfalls erklären. Aufgrund ihres Designs konnten vorhergehende Studien diese Möglichkeiten nicht ausschließen.

Patienten und Methodik: Als Fälle dienten Frauen mit primärem Ovarialkarzinom und anschließendem primärem Mammakarzinom. Die Fälle wurden aus dem regionalen Krebsregister von Stockholm, Schweden, rekrutiert, das eine Bevölkerung von ca. 1,8 Mio. einschließt. Insgesamt 5 060 Frauen hatten ein Ovarialkarzinom, 84 davon die zusätzliche Diagnose eines primären Mammakarzinoms. Die Krankenakten der Patientinnen wurden analysiert. In die Studie wurden 72 Frauen eingeschlossen, bei den restlichen 12 handelte sich um falsch kodierte Metastasen bzw. gutartige Ovarialtumoren. Die Kontrollen wurden auch aus der Kohorte von Frauen mit Ovarialkarzinom ausgewählt, durften aber kein zweites Karzinom

aufweisen. Gematcht wurde nach Alter bei Diagnose des Ovarialkarzinoms und Jahr der Diagnose mit dem Ziel, 3 Kontrollen pro Fall zu finden. Insgesamt konnten schließlich 177 Kontrollen eingeschlossen werden.

Aus den klinischen Akten aller eingeschlossenen Patientinnen wurden folgenden Informationen extrahiert: reproduktive Faktoren (Alter der Menarche und des Klimakteriums, Geburtenanzahl und Alter bei erster Geburt), familiäre Prädisposition, Tumorhistologie, Behandlung (Art und Dosierung). Um den Einfluss der Nachsorge in der Diagnose des Mammakarzinoms evaluieren zu können, wurden auch Informationen über das Wie, Wann und Wo der Diagnoseerstellung gesammelt.

Die statistische Analyse erfolgte nach der Methode der logistischen Regression.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Alter bei Diagnose des Ovarialkarzinoms betrug 58,2 Jahre bei den Fällen und 57,4 Jahre bei den Kontrollen. Die durchschnittliche Latenzzeit bis zur Diagnose des Mammakarzinoms lag bei 8,0 (0–29) Jahren. Frauen, die einen Angehörigen ersten Grades mit einer Krebsdiagnose hatten, zeigten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms nach dem Ovarialkarzinom (relatives Risiko [RR] = 1,94; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 1,01–3,72). Andere Risikofaktoren waren Klimakteriumsalter \geq 52 Jahre (RR = 1,70; 95%-CI: 0,76–3,81), keine Geburten (RR = 1,41; 95%-CI: 0,78–2,56) sowie Alter bei erster Geburt \geq 30 Jahre (RR = 1,43; 95%-CI: 0,52–3,91), die allerdings alle statistisch nicht signifikant waren. Eine frühe Menarche (\leq 13 Jahre) erwies sich als, ebenfalls nicht signifikanter, protektiver Faktor (RR = 0,60; 95%-CI: 0,29–1,28). Chemo- bzw. radiotherapeutische Behandlungen zeigten sich auch eher als protektive Faktoren gegen die Entwicklung eines zweiten Tumors (Chemo: RR = 0,76; 95%-CI: 0,39–1,46; Radio: RR = 0,70; 95%-CI: 0,39–1,25). Die Mammakarzinome wurden in 30% der Fälle anlässlich onkologischer Nachsorgeuntersuchungen und in 7% bei einem routinemäßigen Mammographie-Screening entdeckt.

Schlussfolgerung: Gemeinsame reproduktive Risikofaktoren und eine familiäre Prädisposition zur Entwicklung von Tumoren können die erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen bei Frauen mit einem bestehenden Ovarialkarzinom z.T. erklären. Die erhöhte Inzidenz eines zweiten Tumors kann aber auch ein durch eine "Über"-Diagnostizierung aufgrund der onkologischen Nachsorge hervorgerufener Artefakt sein.

Korrespondenzadresse: Kjell Bergfeldt, Department of Medical Epidemiology, Karolinska Institutet, 171 77, Stockholm, Schweden. E-Mail: kjell.bergfeldt@mep.ki.se

Kommentar: Die vorliegende Studie folgte einem sog. „nested case-control“ Design [1]. Dabei handelt es sich um Fallkontrollstudien, deren Fälle und Kontrollen aus

einer bestehenden Kohortenstudie gezogen werden (in diesem Fall ist die Kohorte das Stockholmer Krebsregister). Bildlich gesprochen ist die Fallkontrollstudie in die

Kohortenstudie eingebettet. Der Vorteil dieses Designs liegt darin, dass sowohl die Fälle als auch die Kontrollen aus einer vergleichbaren Bevölkerung stammen. Ein Selektionsbias ist damit sehr unwahrscheinlich. Als eine weitere Stärke dieses Designs werden viele der zu analysierenden Variablen vor Eintritt der Krankheit erhoben, was die Wahrscheinlichkeit von Verzerrungen minimiert. Aus diesen Gründen gilt das „nested case-control“-Studiendesign als das validere unter den Fallkontrollstudien. Um Risikofaktoren zu identifizieren, analysierten Bergfeldt et al. die Krankenakten der Patientinnen. Dieser Ansatz schützt die Ergebnisse vor Verzerrungen aus selektiver Erinnerung („recall bias“), welche bei der Durchführung von Interviews auftreten kann. Die Validität hängt jedoch von der Qualität der klinischen Information ab, wobei diese nicht immer den Bedürfnissen der Forscher entspricht, da sie für andere Zwecke erhoben wurde. Aufgrund des zentralisierten Versorgungskonzept der Region Stockholm stammen alle Krankenakten aus derselben gynäkologischen Abteilung. Es ist daher zu erwarten, dass durch die Standardisierung der Dokumentation mögliche Fehler bei der Erhebung der Risikofaktoren sich zwischen beiden Gruppen zufällig verteilen, so dass die gezeigte Richtung der Effekte nicht davon beeinflusst sein sollte. Das Design dieser Studie erscheint uns für die Beantwortung der ersten Fragestellung (Risikofaktoren eines zweiten Tumors) geeignet, die Ergebnisse sind jedoch durch die kleine Fallzahl limitiert (s. 95%-CI der RR).

Die zweite Fragestellung bezieht sich auf mögliche Artefakte durch verstärkte Nachsorge. Es ist möglich, dass durch eine sorgfältige Nachsorge zweite Tumoren entdeckt werden, deren klinische Relevanz unklar ist. Die Diagnose von in Frühstadien befindlichen zweiten Kar-

zinomen würde zur erhöhten Inzidenz beitragen, jedoch hätten diese Tumoren im natürlichen Verlauf zu keiner Verringerung der Lebenserwartung geführt, da sie aufgrund des ersten Tumors bzw. des Alters der Patientinnen nicht die Zeit gehabt hätten, sich zu entwickeln. Dieses Phänomen ist z.B. beim Prostatakarzinom bekannt, bei dem durch Screeningmaßnahmen viele latente Formen entdeckt werden. Dies führte in den letzten Jahren zu einem steilen Anstieg der Inzidenz von Prostatakarzinomen, ohne dass die Sterblichkeit in ähnlichem Maß gestiegen ist (was nicht nur auf die therapeutischen Fortschritte zurückzuführen ist) [2]. Die Autoren der vorliegenden Arbeit konstatierten, dass die Nachsorge in 30% der Fälle zur Diagnose des zweiten Tumors führte. In 57% der Fälle hatten Symptome zur weiteren diagnostischen Maßnahmen geführt. Daraus schlussfolgern Bergfeldt et al., dass die onkologische Nachsorge zur Klärung der erhöhten Inzidenz beiträgt. Hier möchten wir betonen, dass eine Analyse möglicher Unterschiede bezüglich z.B. der Frequenz der Nachsorge, Art der Nachsorgeuntersuchungen etc. zwischen Fällen und Kontrollen in der Arbeit fehlt. Besagtes Fazit beruht nur auf einer deskriptiven Statistik der Fälle und ist daher so als endgültige Schlussfolgerung nicht annehmbar.

M. Velasco-Garrido, R. Busse, Berlin

Literatur

1. Hulley SB, ed. Designing clinical research, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
2. Statistisches Bundesamt, Hrsg. Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart: Metzler-Poeschel, 1998.

Schlüsselwörter: Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Risikofaktoren, Fallkontrollstudien