



Frauenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München

**„Hormontherapie in der Postmenopause  
bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom  
– ein Pilotprojekt“**

Josefa M. Lindner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Hon.-Prof. Dr. C. Höb

2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 04.06.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.10.2009 angenommen.

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Postmenopausale Hormontherapie bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom .....	1
1.2	Zahlen zur Menopause .....	2
1.3	Aktuelles zur Problematik der Hormontherapie.....	3
1.4	Die Ergebnisse der WHI-Studie im Überblick.....	4
1.5	Hormontherapie und Kolonkarzinomrisikoreduktion .....	6
1.6	Kolonkarzinom.....	8
1.6.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Epidemiologie des Kolonkarzinoms .....	8
1.6.2	Risikofaktoren des Kolonkarzinoms .....	9
1.7	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Syndrome (HNPCC).....	10
1.7.1	Vererbungsmodus von HNPCC .....	11
1.7.2	Klinische Beschreibung.....	11
1.7.3	Klinische Diagnostik .....	12
1.7.4	Molekulargenetische Grundlagen und Diagnose .....	13
<b>2.</b>	<b>Fragestellung und Ziele der Studie.....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Patientinnenkollektiv und Methode .....</b>	<b>17</b>
3.1	Patientinnenkollektiv.....	17
3.1.1	Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe.....	17
3.1.1.1	Ziele des Verbundprojekts „Familiärer Dickdarmkrebs“ .....	18
3.1.1.2	Einschlusskriterien des Verbundprojekts „Familiärer Dickdarmkrebs“ als Basiseinschlusskriterien für das Pilotprojekt „Hormontherapie bei Patientinnen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“ .....	19
3.1.1.3	Diagnostische Verfahrensweisen im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ .....	20
3.1.1.4	Datenerfassung und Bearbeitung .....	21
3.1.2	Beschreibung des Patientenkollektivs für die vorliegende Pilot-Studie „Postmenopausale Hormontherapie bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom“ .....	21
3.1.2.1	Einschlusskriterien .....	21
3.1.2.2	Ausschlusskriterien .....	21

3.2	Methodik .....	22
3.2.1	Retrospektive Fragebogenstudie .....	22
3.2.2	Statistische Methode .....	24
3.2.3	Fallzahlkalkulationen .....	24
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
4.1	Kollektiv .....	26
4.1.1	Hormoneinnahme bei den Studienteilnehmerinnen .....	26
4.1.1.1	Hormoneinnahme allgemein .....	26
4.1.1.2	Dauer der Hormoneinnahme .....	27
4.1.1.3	Angewendete Hormonpräparate .....	27
4.1.2	Menopausenalter .....	27
4.1.3	Zweitkarzinome .....	28
4.1.4	Erkrankungsalter .....	28
4.1.5	Lebensläufe der Patientinnen .....	31
4.1.6	Zusammenhang zwischen Entfernung der Ovarien, Einnahme von Hormonen und Erkrankungsalter an Kolonkarzinom .....	34
4.1.7	Korrelation BMI zu Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom .....	35
4.1.8	Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme .....	36
4.1.9	Alter bei Ersterkrankung an Kolonkarzinom in Abhängigkeit vom Z.n. Hysterektomie .....	38
4.1.10	Korrelation Erkrankungsalter mit Parität .....	39
4.1.11	Einfluss von regelmäßigem Verzehr von rotem Fleisch .....	40
4.1.12	Einfluss von körperlicher Aktivität .....	41
4.1.13	Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung .....	42
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
5.1	Hormontherapie und Kolonkarzinom bei HNPCC-Patientinnen .....	43
5.1.1	Mechanismen bei der Entstehung von Kolonkarzinomen .....	45
5.1.1.1	Hormontherapie und Kolonadenome .....	45
5.1.1.2	Molekulare Mechanismen in der Karzinogenese von Kolonkarzinomen .....	48
5.1.1.3	Zusammenhang zwischen Mikrosatelliteninstabilität bei Kolonkarzinom und Hormontherapie in der Postmenopause .....	49
5.1.1.4	Theorien über die molekulare Mechanismen des Einflusses von Östrogenen auf die Entstehung von Kolonkarzinomen .....	50
5.1.1.5	Einfluss von Östrogenen auf „DNA-mismatch-repair-Gene“ .....	53

5.2	Weitere Einflussgrößen für die Entstehung eines Kolonkarzinoms.....	53
5.2.1	Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms.....	54
5.2.2	„Healthy User Bias“ und „Screening Bias“ .....	55
5.2.2.1	„Healthy User Bias“ .....	55
5.2.2.2	„Screening Bias“ .....	55
5.2.2.3	„Healthy User Bias“ im Pilotprojekt.....	57
5.2.2.4	„Screening Bias“ im Pilotprojekt .....	58
5.2.3	Adipositas als Quelle endogener Östrogene bei postmenopausalen Patientinnen.....	59
5.3	Überlebenszeit von Patienten mit Kolonkarzinom unter Hormontherapie, in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms.....	61
5.4	Einfluss verschiedener Hormonpräparate und Darreichungsformen .....	63
5.4.1	Einfluss verschiedener Hormonpräparate und Darreichungsformen auf das Kolonkarzinomrisiko .....	63
5.4.2	Einfluss verschiedener Hormonpräparate und Darreichungsformen auf weitere HNPCC-assozierte Malignome .....	65
5.4.2.1	Endometriumkarzinom.....	65
5.4.2.2	Mammakarzinom .....	67
5.4.2.3	Magenkarzinom.....	68
5.4.2.4	Ovarialkarzinom.....	69
5.4.2.5	Risikoadaptierte Hormonmedikation bei HNPCC-Patientinnen.....	71
5.4.2.6	Allgemeine Lebenserwartung unter Hormontherapie .....	72
5.5	Mögliche Korrekturen am Studiendesign bei Fortsetzung des Pilotprojektes.....	73
5.5.1	Zusätzlich zu erfassende Punkte bei eventuellen Ausweitung des Pilotprojektes.....	74
5.5.2	Veränderungen im Studiendesign .....	76
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<i>Anlage 1:</i>	<i>Patientenanschreiben .....</i>	<i>81</i>
<i>Anlage 2:</i>	<i>Fragebogen.....</i>	<i>82</i>
<i>Anlage 3:</i>	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	<i>84</i>
<i>Anlage 4:</i>	<i>Tabellenverzeichnis .....</i>	<i>86</i>
<i>Anlage 5:</i>	<i>Literaturverzeichnis.....</i>	<i>87</i>

# 1. Einleitung

## 1.1 Postmenopausale Hormontherapie bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom

In den letzten Jahren rückte die Hormontherapie in der Postmenopause sehr stark ins Augenmerk der Öffentlichkeit. Einerseits fanden sich in den Medien kritiklose Heilsversprechungen durch die Hormontherapie im Sinne eines „Jungbrunnens“ und einer Wundertherapie gegen alle Sorgen und Unannehmlichkeiten des Alterns. Andererseits sind das Internet und die Tagespresse voller ebenso undifferenzierter Darstellungen von Risiken im Sinne einer Panikmache vor „tödlichem Risiko“.<sup>1</sup>

Seriöse Fachveröffentlichungen und differenzierte Darstellungen, die leider nur sehr selten direkt in die Hände der betroffenen Patientinnen geraten, raten nun, bei jeder einzelnen Patientin im Hinblick auf ihren individuellen Hintergrund, im Sinne von Alter, Vorerkrankungen und familiären genetischen Vorbelastungen, einzeln zu entscheiden, ob sie von einer Hormontherapie profitiert oder ob die Risiken den Nutzen überwiegen.<sup>2</sup> Diese Entscheidung wird jedoch nur sinnvoll möglich, wenn in vielen einzelnen, korrekt, sachlich und gründlich durchgeführten Studien alle Aspekte der Hormontherapie erforscht und diese Informationen der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Ziel und Interesse dieser Arbeit soll es daher sein, einen Beitrag zur besseren Beratung der Frauen in der Peri- und Postmenopause zu leisten. In den letzten Jahren ist schon vieles zu Themen wie dem Zusammenhang zwischen Hormonen und Brustkrebs, Osteoporose, Endometriumkarzinom und ähnlichem beigetragen worden. Dennoch existieren noch viele bisher wenig erforschte Gebiete. Eines davon ist der Einfluss von Hormontherapie auf Darmkrebs, der immerhin die häufigste Krebstodesursache für Frauen in Deutschland darstellt.<sup>3</sup> Dieses Thema wird in den meisten Veröffentlichungen kurz erwähnt, wobei meist die 37 %ige Risikoverringerung hinsichtlich Kolonkarzinomerkrankungen in der WHI-Studie zitiert wird.<sup>4</sup> Speziell zu den Wirkmechanismen, auf denen der eher positive Einfluss der Hormontherapie auf das Darmkrebsrisiko beruhen könnte, gibt es bisher lediglich Hypothesen.

Fast 10 % aller Darmkrebserkrankungen entstehen nicht sporadisch sondern genetisch determiniert bei Patienten mit familiären Darmkrebssyndromen. Das „Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Syndrome“ (HNPCC-Syndrom) stellt dabei die häufigste Entität der hereditären Kolonerkrankungen dar.<sup>5</sup> Bei insgesamt jährlich über 50.000

---

<sup>1</sup> Schott K., 2004, S. 3

<sup>2</sup> Pines A., 2007, S. 933

<sup>3</sup> Schallhorn A., 2001, S. 215

<sup>4</sup> Kiechle M., 2003, S. 72 -75

<sup>5</sup> Vogelsang H., 2000, S. 69-73

Neuerkrankungen an Dickdarmkrebs sind das ca. 3.300 Patienten, die in Deutschland jedes Jahr an einem HNPCC-assozierten kolorektalen Karzinom erkranken.<sup>6</sup>

Besonders bei diesen, genetisch vorbelasteten Frauen, die mit einem im Vergleich zur Normalbevölkerung stark erhöhten Krebsrisiko leben, besteht ein großes Interesse an differenzierten Empfehlungen zu dem Nutzen und den Risiken einer Hormontherapie in der Postmenopause.

## 1.2 Zahlen zur Menopause

Anfang des letzten Jahrhunderts betrug die durchschnittliche Lebenserwartung einer Frau wenig über 50 Jahre; sie überlebte die Geburt ihres letzten Kindes nur um knapp 4 Jahre. Mittlerweile beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern mehr als 80 Jahre.<sup>7</sup> Der Anteil der Bevölkerung über 65 Jahre in Europa betrug 1959 8 %, stieg im Jahre 2000 auf 15 % und wird voraussichtlich bis zum Jahre 2025 weiter auf 20 % steigen.<sup>8</sup>

Bei einem durchschnittlichen Menopausenalter von 50 bis 52 Jahren,<sup>9</sup> verbringt heute eine Frau fast 30 Jahre ihres Lebens nach der Menopause in einem Zustand des Östrogenmangels mit allen seinen Folgen.<sup>10</sup>

Die typischen Symptome des Hormonmangels in der Peri- und Postmenopause betreffen fast alle Organsysteme. Häufig bestehen in der Perimenopause verstärkte oder abgeschwächte Blutungen die mit besonders auffälligen Schmerzen einhergehen können.<sup>11</sup> Zu den typischen so genannten Wechseljahresbeschwerden gehören außerdem paroxysmale vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen vor allem Nachts, Schweißausbrüche und fleckige Hautrötungen (Kopf, Hals). Neurovegetative Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Herzklopfen und Schwächegefühl sind ebenfalls häufig. Auch beklagen die Patientinnen psychosomatische Beschwerden wie Müdigkeit, Leistungsabfall, Erschöpfungszustände, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, Depression, Ängste, psychosexuelle Störungen, neurotische Störungen. Des weiteren bestehen oft chronische Rücken- und Extremitätenschmerzen (oft durch Osteoporose bedingt) und Gewichtszunahme. Sexual- und Harnwegsbeschwerden entstehen durch Atrophie im Urogenitalbereich (Lichen sclerosus et atrophicus, Vaginalatrophie, Kolpitis senilis, Ektropium der Urethra, Urethrozystitis).<sup>12</sup>

Nur 25 % aller Frauen im Klimakterium leiden nicht oder kaum unter typischen Beschwerden. Folglich haben 75 % der Frauen vasomotorische, neurovegetative und

---

<sup>6</sup> Vogelsang H, Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 6

<sup>7</sup> Rabe T., 2002, S. 1

<sup>8</sup> Rabe T., 2002, S. 1

<sup>9</sup> Kiechle M., 2003, S. 26

<sup>10</sup> Rabe T., 2002, S. 1

<sup>11</sup> Kiechle M., 2003, S. 33

<sup>12</sup> Valet A., 2003, S. 624

psychosomatische Symptome. Bei 5 % der Frauen mit Symptomen sind die Beschwerden so stark ausgeprägt, dass eine Arbeitsunfähigkeit daraus resultiert. 25 % haben starke Beschwerden, so dass die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt ist. Weitere 30 % haben mittelstarke und 40 % haben leichtere Beeinträchtigungen.<sup>13</sup> Anhand dieser Zahlen wird deutlich, wie groß die Anzahl der Frauen ist, für die es nicht nur für deren Arbeits- und Privatleben, sondern vor allem für deren Lebensqualität von großer Bedeutung ist, klare Informationen über Nutzen und gesundheitliche Risiken einer Hormontherapie zu erhalten.

Die Therapie des klimakterischen Syndroms umfasst derzeit medikamentöse Therapie, pflanzliche Substanzen und allgemeine Maßnahmen als alternative oder kumulative Möglichkeiten.

Die mit Abstand beste Wirkung gegen Beschwerden, die durch einen Mangel an Sexualhormonen, insbesondere durch Östrogenmangel, hervorgerufen sind, hat ein Ersatz eben jener Hormone durch hormonelle Substitutionstherapie.<sup>14</sup> Die hormonelle Substitutionstherapie gegen klimakterische Beschwerden ist unter dem Begriff postmenopausale Hormontherapie (HT) bekannt und wurde früher auch als „Hormon-Replacement-Therapy“ (HRT) bezeichnet.<sup>15</sup>

### **1.3 Aktuelles zur Problematik der Hormontherapie**

Etwa 4 bis 5 Millionen Frauen in Deutschland nehmen regelmäßig Präparate ein, die unter dem Begriff Hormontherapie (HT) zusammengefasst werden können und aus natürlichen Östrogenen (im Gegensatz zur Pille mit synthetischem Ethinylestradiol) besteht. Dabei betrug die Prävalenz dieser Hormonbehandlungen bei Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren (bezogen auf den Zeitraum 1998-1999) in städtischen Regionen etwa 50 % und liegt damit im europäischen Vergleich am höchsten.<sup>16</sup>

Etwa seit dem Jahre 2002 sind diese Zahlen deutlich rückläufig. Im Jahre 2007 sind es im Alter zwischen dem 50. und 60. Lebensjahre noch 15 % der Frauen die Hormone gegen Wechseljahresbeschwerden einnehmen. Weitere 24 % haben früher Hormone genommen.<sup>17</sup> Zwischen 1999 und 2006 sind die Verordnungen von Hormontherapie zulasten der gesetzlichen Krankenkassen um 61 % zurückgegangen.<sup>18</sup>

Viele Frauen sind seit einiger Zeit durch verschiedene kontroverse Veröffentlichungen in den nationalen und internationalen Medien sehr verunsichert, ob sie ihrer Gesundheit vielleicht mit der Einnahme der Hormonpräparate schaden.

---

<sup>13</sup> Husmann F., 2000, S. 168

<sup>14</sup> Teichmann A.T., 2004, S. 22

<sup>15</sup> Schneider H., 2007, S. 932

<sup>16</sup> Lasek R., 2003, S. 7

<sup>17</sup> Starke K., 2007, S. 5

<sup>18</sup> Siegmund-Schlulze N., 2008, S. 234



Hauptgrund dieser Unsicherheit ist, dass zunächst 1998 die in ihrem Ergebnis sehr positive „Nurses Health Study“ veröffentlicht wurde die die betroffenen Frauen eher zur Hormontherapie ermutigte.<sup>19</sup> Kurz darauf, im Juli 2002, wurde ein Hauptarm der großen US-amerikanischen Studie zu den Nutzen und Risiken einer Hormontherapie - der so genannten WHI-Studie (Women`s Health Initiative Study) - abgebrochen, da sich in einer Zwischenauswertung - ohne Differenzierung von Untergruppen – „gesundheitliche Risiken“ für die Studienteilnehmerinnen zeigten. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse (genauerer siehe Ziffer 1.4) waren Anlass für Gremien, Institute, Forschung und Presse, die bis dahin allgemein sehr großzügigen Empfehlungen für eine postmenopausale Hormontherapie zurückzunehmen und diese teilweise völlig in Frage zu stellen.

Schon bald nach gründlichen Analysen und eingehender Kritik am Kollektiv und den Methoden der WHI-Studie und der Million Women Study, der zweiten großen Studie zur Hormontherapie, sah sich die internationale Menopausengesellschaft veranlasst, die allgemeine Zurückhaltung bei der Empfehlung der peri- und postmenopausalen Hormontherapie aufzugeben und den Urteilsstand vom Sommer 2002 praktisch (mit Einschränkung auf die Therapie klimakterischer Beschwerden) wieder einzusetzen.<sup>20</sup>

Was bis heute bleibt, ist die Verunsicherung und der Nachgeschmack der überschießenden ersten Kritik. Diese bleibt nicht nur bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, sondern vor allem bei den vielen betroffenen Frauen in der Peri- und Postmenopause. Insbesondere erblich vorbelastete Frauen mit hohem gesundheitlichem Risiko - wie die Frauen mit HNPCC-Syndrom - mit denen sich diese Studie beschäftigt, sind verunsichert, da sie bezüglich ihrer Gesundheit keinesfalls zusätzliche Risiken eingehen wollen.

#### **1.4 Die Ergebnisse der WHI-Studie im Überblick**

Zu den Risiken und dem Nutzen der Hormontherapie liegen eine große Auswahl an kleineren und größeren Studien aus fast allen Ländern der Welt vor. Die wohl größte Bedeutung wird international der US-amerikanischen WHI-Studie (Beginn 1997) zugemessen. Bei der WHI-Studie handelt es sich um die größte derzeit publizierte prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie über die Auswirkungen von postmenopausaler Hormontherapie.<sup>21</sup>

Im Rahmen der Studie wurden 8.506 Frauen Östrogen (natürliches Östradiol) und Gestagen (Medroxyprogesteronacetat) in Tablettenform und weiteren 8.102 Frauen ein Placebo verabreicht. Vorgesehen war eine Studiendauer von 8,5 Jahren. Nach 5,2 Jahren wurde die Studie aufgrund folgender Ergebnisse vom US-amerikanischen „National Health Institute“ vorzeitig abgebrochen<sup>22</sup> (bis auf einen Studienarm, bei dem hysterektomierte Frauen nur

---

<sup>19</sup> Grodstein F., 1997, S. 1769

<sup>20</sup> Teichmann A.T., 2004, S. 23

<sup>21</sup> Beckmann M.W., 2003, S. 138

<sup>22</sup> Writing group for the Women`s Health Initiative Investigators, 2002, S. 321

Östrogene erhalten hatten, der erst im März 2004, aber ebenfalls vorzeitig, abgebrochen wurde).<sup>23</sup>

Es kam in der Östrogen-Progestagen-Gruppe (Gesamtkollektiv) zu:

- 41% mehr Schlaganfällen;
- 29% mehr Herzinfarkten;
- 100% mehr Thromboembolien inklusive Lungenembolien;
- einer Zunahme von 22% aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen;
- 26% mehr Brustkrebs.

Allerdings gab es auch positive Ergebnisse:

- 37% weniger Dickdarmkrebs;
- 33% weniger Schenkelhalsfrakturen;
- allgemein 24% weniger Frakturen.<sup>24</sup>

Zudem wurden keine Unterschiede bezüglich der Gesamtsterblichkeit in der Östrogen-Progestagen-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe festgestellt.<sup>25</sup>

Zu Studiendesign und Verlauf der WHI-Studie sind einige generelle Anmerkungen zu machen, die für die Bewertung der Ergebnisse relevant sind:<sup>26</sup>

- Population/Altersverteilung: 66 % der Patientinnen waren älter als 60 Jahre.
- Die Probandinnen waren nicht „gesund“, 35 % hatten arterielle Hypertonie, 50 % waren Raucherinnen, 70 % waren adipös.
- Entblindung: 40,5 % in der Verum-Gruppe versus 6,8 % in der Placebo-Gruppe.

D.h. es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, keine Primärprävention und es erfolgte keine Anwendung von Hormontherapie nach den derzeit gültigen Erkenntnissen der gynäkologischen Endokrinologie. Über die Aussagekraft die Ergebnisse der WHI-Studie und ihrer Kritik entbrannte eine rege Diskussion, die ihren Ausdruck in zahlreichen Veröffentlichungen und neuen Forschungsprojekten zu den Auswirkungen, Risiken und aber auch den Vorteilen einer postmenopausalen Hormontherapie findet.

Die mit Abstand meisten Veröffentlichungen, Studien und Richtlinien gibt es zu den Auswirkungen der Hormontherapie bezogen auf Mammakarzinom, Endometriumkarzinom und Osteoporose. Dies liegt vermutlich an der Tatsache, dass diese Erkrankungen auch in den primären Arbeitsbereich der Gynäkologie fallen.

---

<sup>23</sup> Medical Tribune, 2004 <http://www.medical-tribune.de/GMS/bericht/abgebrochen>

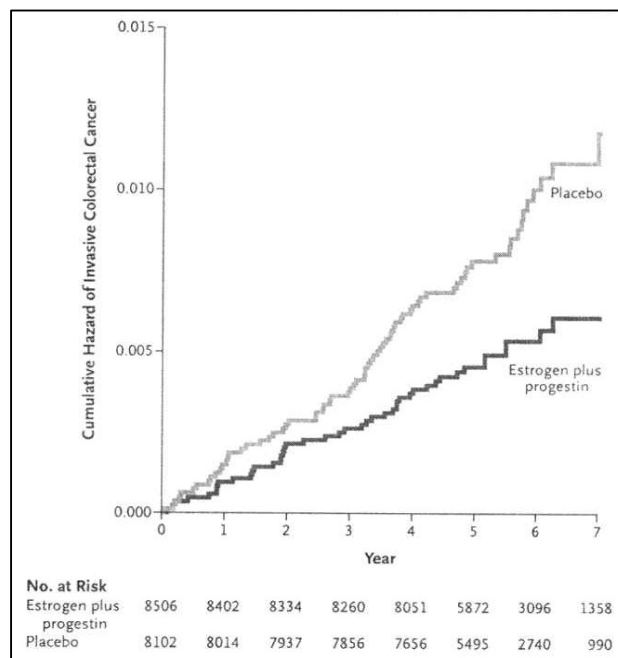
<sup>24</sup> Kiechle M., 2003, S. 73

<sup>25</sup> Kiechle M., 2003, S. 72 -75

<sup>26</sup> Höß C., 2003

## 1.5 Hormontherapie und Kolonkarzinomrisikoreduktion

Als eine der wenigen positiven Auswirkungen der Hormontherapie, hat die „Nurses’ Health Study“ ein auf 0,65 reduziertes relatives Risiko<sup>27</sup> und die WHI-Studie eine 37%ige Risikoverringerung hinsichtlich Kolonkarzinomerkrankungen ergeben.<sup>28</sup> Dieser wichtige Aspekt wird in fast allen Veröffentlichungen über Hormontherapie meist nur am Rande erwähnt, dabei wäre genau dieser Aspekt für Patientinnen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko von großer Bedeutung. Deshalb befasst sich diese Arbeit im folgenden mit den bisher veröffentlichten Daten zum Einfluss einer Hormontherapie in oder nach den Wechseljahren auf sporadische Kolonkarzinome, um sich dann im speziellen dem Einfluss einer Hormontherapie auf das spezieller Risikokollektiv der Patientinnen mit familiärem Darmkrebs im Rahmen eines HNPCC-Syndroms zuzuwenden.



**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Kurven über das kumulative Risiko, ein invasives kolorektales Karzinom zu entwickeln nach Behandlungsgruppen in der WHI-Studie mit und ohne Hormontherapie

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Hormonstatus einer Frau und dem Risiko für die Erkrankung an einem Kolonkarzinom wurde erstmals im Jahr 1969 beschrieben. Fraumeni et al. hatten festgestellt, dass katholische Nonnen mit einer erhöhten Mortalität an Kolonkarzinomen belastet sind. Nachfolgende Studien konnten bis heute nicht schlüssig nachweisen, ob und in welchem Alter die Reproduktionsanamnese in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt.<sup>29</sup> Im weiteren Verlauf der Forschung ergaben sich zunehmend Hinweise, dass vor allem die postmenopausale Hormontherapie Einfluss auf das Kolonkarzinomrisiko haben könnte.

<sup>27</sup> Grodstein F., 1998, S. 705

<sup>28</sup> Kiechle M., 2003, S. 73

<sup>29</sup> Metka M., 2004, S. 1

Es gibt heute zusätzlich zu der der randomisiert-kontrollierten WHI-Studie eine Vielzahl epidemiologischer Studien, in denen der Zusammenhang zwischen postmenopausaler Hormontherapie und Kolonkarzinom untersucht wurde.<sup>30</sup>

In einer Meta-Analyse von F. Grodstein et al. über 18 epidemiologischen Studien, zeigte sich ein signifikant protektiver Effekt bei Frauen, die anamnestisch bereits früher Hormone eingenommen hatten, verglichen mit Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten. Das Kolonkarzinomrisiko war unter Hormontherapie um 20 % erniedrigt (RR 0,80; 95 % KI: 0,74-0,86). Auch das Rektumkarzinomrisiko war bei Frauen, die jemals Hormone eingenommen hatten, um 19% vermindert (RR 0,81; 95 % KI: 0,72-0,92). Die größte Risikoreduktion mit 44% (RR 0,66; 95 % KI: 0,59-0,74) zeigte sich bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuell Hormone einnahmen.<sup>31</sup>

In einer ähnlichen Meta-Analyse, von K. Nanda über 25 Studien zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des Kolonkarzinomrisikos. Auch hier profitierten Frauen, die aktuell Hormone einnahmen, mit eine Risikoreduktion um 33% (RR 0,67; 95% KI: 0,59-0,77) am meisten. In dieser Meta-Analyse war bei Frauen, die früher eine Hormontherapie angewendet haben (so genannte „former users“), keine signifikante Risikoreduktion (RR 0,92; 95% KI: 0,79-1,08) nachweisbar. Bei der Analyse zu Studien über Tod an Kolonkarzinom ergab sich ein relatives Risiko von 0,72 (95% KI: 0,64-0,81) bei Frauen unter Hormontherapie verglichen mit Frauen ohne Hormontherapie. Die Rektumkarzinominzidenz war hier nicht mit Hormontherapie assoziiert.<sup>32</sup> Auch in der großen Nurse's Health Studie wurde gezeigt, dass aktuell angewendete Hormontherapie das Kolonkarzinomrisiko um 35 % senkt, 5 Jahre nach Beendigung der Hormontherapie war jedoch kein Benefit mehr nachweisbar.<sup>33</sup>

In einzelnen, größeren Fall-Kontroll-Studien, wie einer großen amerikanischen Studie von E. Kapmann (815 Fälle, 1.019 Kontrollen), zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Ein signifikant gesenktes Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln, zeigte sich hier sogar für postmenopausale Frauen, die früher (d.h. vor weniger als 5 Jahren) eine Hormontherapie anwendeten und aktuell keine Hormone einnehmen (RR 0,84; 95% KI: 0,42-1,68), im Vergleich zu Frauen, die nie eine Hormontherapie anwendeten.<sup>34</sup>

Nur eine einzige kleine Fall-Kontroll-Studie an chinesischen Frauen zeigte bisher einen negativen Effekt der Hormontherapie auf die Inzidenz von Kolonkarzinomen (RR 2,33; 95 % KI: 1,49-3,63),<sup>35</sup> <sup>36</sup> keine einzige Kohortenstudie konnte bislang einen negativen Effekt von Hormontherapie auf die Kolonkarzinominzidenz feststellen.<sup>37</sup>

---

<sup>30</sup> Nachtigall L.E., 2004, S. 1

<sup>31</sup> Grodstein F., 1999, S. 574-582.

<sup>32</sup> Nanda K., 1999, S. 880-888

<sup>33</sup> Grodstein F., 1998, S. 705-712

<sup>34</sup> Kampman E., 1997, S. 146-158

<sup>35</sup> Al-Azzawi F., 2002, S. 4

<sup>36</sup> Wu-Williams A., 1991, S. 2307

<sup>37</sup> Al-azzawi F., 2002, S. 5

Die Dauer der Anwendung der Hormontherapie scheint zudem einen positiven Einfluss zu haben.<sup>38</sup> Mehrere Studien zeigten ein umso geringeres Risiko an Kolonkarzinom zu erkranken mit längerer Anwendungsdauer.<sup>39 40</sup>

Eine große Beobachtungsstudie der American-Cancer-Society, die „Cancer Prevention Study II“, eine prospektive Studie über die allgemeine Krebsmortalität mit 1,2 Millionen Teilnehmern, zeigte darüber hinaus eine 29% Reduktion der Mortalität an Kolonkarzinom unter Hormontherapie.<sup>41</sup>

## 1.6 Kolonkarzinom

### 1.6.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Epidemiologie des Kolonkarzinoms

Darmkrebs ist mittlerweile die zweithäufigste Krebserkrankung für beide Geschlechter; bei Frauen mit 15 % aller Neuerkrankungen nach Brustkrebs mit 32 %, bei Männern mit 15,8 % (nach Prostatakrebs mit 23,7 %). Darmkrebs ist darüber hinaus für Frauen in Deutschland mit 15,8 % die häufigste Krebstodesursache (gefolgt von Brustkrebs mit 13,8 %).<sup>42</sup>

Die Inzidenz der Erkrankung an Darmkrebs (unter Darmkrebs werden hierbei Krebserkrankungen des Dickdarms, des Mastdarms und des Anus zusammengefasst) in Deutschland ist für Männer und auch für Frauen die höchste im Vergleich der EU-Staaten.<sup>43</sup>

Das mittlere Erkrankungsalter für Frauen betrug 1997 67,5 Jahre, das für Männer 64,9 Jahre. Frauen erkrankten damals also durchschnittlich 2,6 Jahre später als Männer.<sup>44</sup> Das mittlere altersspezifische und altersstandardisierte<sup>45</sup> Diagnosealter des Kolonkarzinoms im Zeitraum von 1998 bis 2000 betrug für Frauen 72,8 Jahre, für Männer 69,3 Jahre.<sup>46</sup> Frauen erkrankten folglich in diesem Zeitintervall im Durchschnitt 3,5 Jahre später an Dickdarmkrebs als Männer. Die neuesten Daten des Tumorzentrums München zeigen, dass Frauen aktuell im Mittel mit 72 Jahren und Männer mit 67 Jahren erkranken, was aktuell einer Altersdifferenz des mittleren Erkrankungsalters von 5 Jahren entspricht.<sup>47</sup> Das altersspezifische und

---

<sup>38</sup> Fernandez E., 2003, S. 408

<sup>39</sup> Francesci S., 1998, S. 427-438.

<sup>40</sup> Herbert-Croteau N., 1998, S. 653

<sup>41</sup> Calle E.E., 1995, S. 517-523.

<sup>42</sup> Schubert-Fritschle G., 2004, S. 29

<sup>43</sup> Bertz J., 2004, S. 28

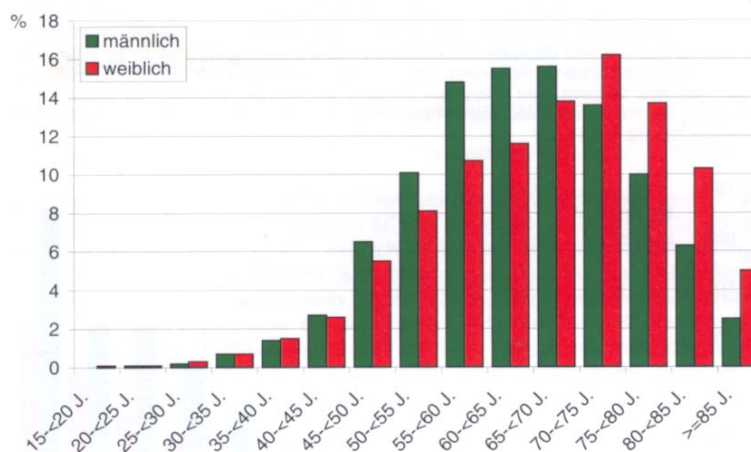
<sup>44</sup> Hölzl D., 1999, S. 52

<sup>45</sup> Wegen der unterschiedlichen Bevölkerungsstruktur verschiedener Länder, zwischen den Geschlechtern und den Veränderungen des Bevölkerungsaufbaus sind mit rohen Raten pro 100.000 Einwohner keine aussagekräftigen Vergleiche möglich. Mit der Altersstandardisierung wird der Einfluss des unterschiedlichen Bevölkerungsaufbaus korrigiert.

<sup>46</sup> Schubert-Fritschle G., 2004, S. 18-24

<sup>47</sup> Schallhorn A., 2006, S. 117

altersstandardisierte Sterbealter der Frauen an Kolonkarzinom, betrug in den Jahren 1998 bis 2000 77,5 Jahre, bei Männern 72,4 Jahre was einer Differenz von 5,1 Jahren entspricht.<sup>48</sup>



**Abbildung 2:** Altersverteilung bei Diagnosestellung

Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede, die in signifikantem Ausmaß konstant über die Jahre hinweg festgestellt wurden, werfen die Frage nach den Ursachen für den eindeutig späteren Erkrankungsgipfel der Frau im Vergleich zum Mann auf. Die oben (siehe Ziffer 1.5) dargestellte Risikoreduktion für Kolonkarzinome unter Östrogen-/Gestagentherapie legt eine mögliche hormonelle Ursache für diesen Unterschied nahe. Dies gibt Anlass zu der Annahme, dass bei zu einem Kolonkarzinom prädisponierten Frauen, der Zeitpunkt der Ersterkrankung durch eine Hormontherapie in den Wechseljahren eventuell zeitlich nach hinten verschoben werden könnte.

### 1.6.2 Risikofaktoren des Kolonkarzinoms

Um mögliche Modulationen des Ersterkrankungszeitpunktes an Kolonkarzinom durch Hormontherapie in den Wechseljahren, die in dieser Arbeit näher untersuchen zu können, muss zunächst das untersuchte Risikokollektiv der zum Kolonkarzinom prädisponierten Frauen definiert werden.

Zu den wichtigen Risikofaktoren für Darmkrebs gehören Ernährung und Lebensstil. Dabei sind der häufige Konsum von rotem Fleisch (Geflügelfleisch ist ausgenommen) und tierischen Fetten, eine ballaststoffarme Kost, eine hohe Gesamtkalorienaufnahme, übermäßiger Alkoholkonsum, Übergewicht und Mangel an Bewegung mit einem erhöhten Risiko verbunden.<sup>49</sup>

Auch die Eigenanamnese bezüglich kolorektaler Adenome stellt einen bedeutsamen Risikofaktor dar. Das Risiko, an einem metachronen kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt bei 1,5 bis 3 %. Bei Entfernung eines großen (>1 cm), insbesondere tubulovillösen oder

<sup>48</sup> Schubert-Fritschle G., 2004, S. 18-24

<sup>49</sup> Bertz J., 2004, S. 28-31

villösen Adenoms ist das Risiko, im Laufe des Lebens an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, 3,5 bis 6,5fach erhöht.<sup>50</sup> Daneben gibt es chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die das Krebsrisiko erhöhen, wie z.B. Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn.<sup>51</sup>

Generell haben Verwandte ersten Grades von Patienten mit Dickdarmkrebs ein erhöhtes Risiko, selbst an Dickdarmkrebs zu erkranken.

Zu den stärksten Risikofaktoren für die Entstehung von Darmkrebs gehören erblich bedingte Adenomatosen (FAP) oder das erbliche, nicht polypöse kolorektale Krebsyndrom (HNPCC), das mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits in jungem Alter zu Darmkrebs führt.<sup>52</sup> Da das Tumorrisiko einer HNPCC-Patientin bis zum 70. Lebensjahr für kolorektale Tumoren 63% beträgt<sup>53</sup> liegt bei diesen Patientinnen mit die höchst Prädisposition zum Kolonkarzinom vor, und es stellt sich besonders bei diesen Patientinnen die Frage nach der Möglichkeit einer positiven Modulation des Risikos und des Zeitpunktes des Auftretens der Erkrankung durch Hormontherapie.

### **1.7 Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Syndrome (HNPCC)**

Die im vorliegenden Pilotprojekt „Hormonersatztherapie bei Frauen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“ untersuchten Patientinnen sind an einem erblichen Kolonkarzinom im Rahmen des familiären Darmkrebsyndroms HNPCC erkrankt. Dieses soll im folgenden näher beschrieben werden, da die Unterschiede der Kolonkarzinomerkrankung bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom zur Entstehung eines sporadischen Kolonkarzinoms die Grundlage für die spätere Ergebnisauswertung und Diskussion darstellen.

Die ersten Beschreibungen von Familien mit einer erhöhten Rate an Kebserkrankungen liegen schon mehr als 100 Jahre zurück. Der amerikanische Arzt Alfred Warthin erstellte 1895 den ersten Stammbaum einer „Krebsfamilie“. Leider fanden seine Publikationen kaum Beachtung unter ärztlichen Kollegen.<sup>54</sup> Erst im Jahre 1962 widmete sich Henry Lynch (Internist aus Omaha, USA)<sup>55</sup> erneut einer Familie, in der sich viele Krebsfälle fanden. Zwei Jahrzehnte später führte die fortschreitende Charakterisierung molekulargenetischer Veränderungen in Tumorzellen zu der Annahme, dass es sich dabei um eine genetische Erkrankung handelt.<sup>56</sup> Es wurde nun erstmals das HNPCC-Syndrom (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Syndrome) definiert. Dieses wurde nach Henry T. Lynch auch als „Lynch-Syndrom“ bezeichnet.<sup>57</sup>

---

<sup>50</sup> Schallhorn A., 2006, S. 120-121

<sup>51</sup> Bertz J., 2004, S. 28-31

<sup>52</sup> Bertz J., 2004, S. 28-31

<sup>53</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 243

<sup>54</sup> Möslein G, 2002, Internetseite [www.Krebs-NRW.de](http://www.Krebs-NRW.de)

<sup>55</sup> Pschyrembel, 1998, S. 962

<sup>56</sup> Möslein G, 2002, Internetseite [www.Krebs-NRW.de](http://www.Krebs-NRW.de)

<sup>57</sup> Pschyrembel, 1998, S. 962

Heute weiß man, dass etwa 5 bis 10 % aller Kolon- und Rektumkarzinomerkrankungen bei Patienten mit einem HNPCC-Syndrom entstehen. Bei jährlich über 50.000 Neuerkrankungen an Dickdarmkrebs sind das ca. 3.300 Patienten, die in Deutschland jedes Jahr an einem HNPCC-assoziierten kolorektalen Karzinom erkranken.<sup>58</sup> Das HNPCC-Syndrom stellt damit die häufigste Entität der hereditären Kolonerkrankungen dar.<sup>59</sup>

### **1.7.1 Vererbungsmodus von HNPCC**

Bei allen bekannten erblichen Formen von Dickdarmkrebs liegt ein autosomal-dominanter Erbgang (mit hoher Penetranz von 80-85%) vor. Das heißt, dass Kinder eines betroffenen Elternteiles zu 50 % ebenfalls Anlageträger der Tumordisposition sind und diese Anlageträger zu 80-85 % erkranken. Kinder von Betroffenen, die die Anlage nicht geerbt haben, haben im Vergleich zur Normalbevölkerung kein erhöhtes Krebsrisiko.<sup>60</sup>

### **1.7.2 Klinische Beschreibung**

Die wichtigsten klinischen Merkmale der betroffenen Patienten sind ein frühes Manifestationsalter (durchschnittlich etwa mit 46 Jahren) und oft syn- und metachrone Zweitkarzinome des Kolons und Rektums. Auffällig ist die bevorzugte Lokalisation der Tumoren im rechten Hemikolon (70-80 %),<sup>61</sup> deren Histologie oft gering differenzierte Adenokarzinome mit solid-trabekulärem und medullärem Tumorwachstum<sup>62</sup> und gehäuft muzinöse oder siegelringzellige Adenokarzinome mit entzündlicher Infiltration.<sup>63</sup> Häufig bekommen diese Patienten auch Tumoren anderer Organsysteme, wie Endometrium (28%), Magen (6%), ableitende Harnwege (2%), hepatobiliäres System (4%), Mamma (6%), Dünndarm (1%), Ovar (3%) und Hirn.<sup>64</sup>

---

<sup>58</sup> Vogelsang H, Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 6

<sup>59</sup> Vogelsang H., 2000, S. 69-73

<sup>60</sup> Vogelsang H., Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 4-6

<sup>61</sup> Vogelsang H., 2001, S. 15

<sup>62</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 243

<sup>63</sup> Vogelsang H., 2001, S. 15

<sup>64</sup> Vogelsang H., 2001, S. 15



### 1.7.3 Klinische Diagnostik

Die klinische Diagnose eines HNPCC-Syndroms erfolgt mittels spezifischer Kriterien.

Die so genannten „klassischen Amsterdam-I-Kriterien“ (1990 von einem internationalen Experten-Komitee, der International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC), definiert<sup>65</sup>, 1991 eingeführt, 1999 ergänzt<sup>66</sup>) umfassen nur Karzinome des Kolons und Rektums; dabei müssen alle folgenden Kriterien erfüllt sein:

- mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem Kolon-/Rektumkarzinom;
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen;
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen;
- mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Kolon-/Rektumkarzinoms vor dem 50. Lebensjahr;
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polypose (FAP).

Die als „Amsterdam-II-Kriterien“ bezeichneten klinischen Kriterien umfassen auch bestimmte, andere HNPCC-assoziierte Karzinomerkrankungen. Es müssen alle folgenden Kriterien erfüllt sein:

- mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Urothel, Kolon, Rektum, hepatobiliäres System);
- einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen;
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen;
- mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr<sup>67</sup>.

Da nur ungefähr die Hälfte aller HNPCC-Familien die Amsterdamkriterien erfüllen, wurden weitere Kriterien zur möglichst vollständigen Erfassung potentieller Risikofamilien geschaffen. Die so genannten „Bethesda-Kriterien“ stellen zumindest die klinische Verdachtsdiagnose HNPCC-Syndrom, die dann molekularbiologisch durch Mikrosatellitenanalyse verifiziert werden sollte. Es muss nur mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein.<sup>68</sup>

- Kolorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr;
- Synchroner/Metachroner Kolon-/Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen (ableitende Harnwege, Dünndarm, Magen, Ovar, ZNS, Haut);

---

<sup>65</sup> Vogelsang H., Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 6

<sup>66</sup> Möslein G., 2003, S. 6-8

<sup>67</sup> Holinski-Feder e., 2006, S. 242

<sup>68</sup> Vogelsang H., 2001, S. 15-16

- zwei oder mehr betroffene Familienmitglieder, erstgradig verwandt, mit Kolon-/Rektumkarzinomen oder/und HNPCC-assoziierten Tumorerkrankungen (einer < 50 Jahre);
- Zwei oder mehr betroffene Familienmitglieder, erstgradig verwandt mit Kolon-/Rektumkarzinomen und oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung, altersunabhängig;
- Kolon- bzw. Rektumkarzinom mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität vor dem 60. Lebensjahr.<sup>69</sup>

#### 1.7.4 Molekulargenetische Grundlagen und Diagnose

Bisher sind Keimbahnmutationen in fünf Genen (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2) kloniert und charakterisiert, die für das Auftreten von HNPCC verantwortlich sind. Bei Amsterdam-positiven Patienten fand man in Mutationsanalysen bei etwa einem Drittel der Patienten eine Keimbahnmutation im hMSH2-Gen auf Chromosom 2p16, bei einem weiteren Drittel im hMLH1-Gen auf Chromosom 3p13.3 und nur bei wenigen Patienten fanden sich Mutationen von hPMS1, hPMS2 oder hMSH6/GTBP.<sup>70</sup> Es handelt sich dabei um Mutationen in so genannten DNA-Reparaturgenen, die für „mismatch repair“-Enzyme (MMR) kodieren. Die Aufgabe dieser Enzyme ist es, bei der Zellteilung entstandene falsche Basenpaarungen zu korrigieren. Fallen diese Reparatursysteme aus, häufen sich Mutationen, die im Endeffekt zu maligner Entartung führen.

Die Instabilität der DNA zeigt sich im Tumorgewebe unter anderem anhand der so genannten Mikrosatellitenmarker. Mikrosatelliten sind repetitive Mono-, Di-, Tri- oder Tetranukleotidsequenzen, die über das ganze Genom verteilt sind. Jeder einzelne Mikrosatellitenmarker ist in allen Körperzellen eines Individuums gleich lang (d.h. gleiche Anzahl von Wiederholungen). Interindividuell kann die Länge dieser Marker variieren (Polymorphismus). Lässt sich im Tumorgewebe eines Patienten mit Hilfe einer PCR (Polymerase Chain Reaction) eine Längendifferenz der Motivwiederholungen im Vergleich mit gesunden Körperzellen des Patienten nachweisen, so ist dies ein Hinweis auf Fehler in der DNA-Replikation. Dies wird als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet. Der Tumor wird dann als MSI+ (mikrosatelliteninstabil) oder auch als RER+ (Replication Error Positive) bezeichnet. Der Nachweis einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) erfolgt, indem DNA aus Tumorgewebe und aus Normalgewebe oder einer Blutprobe mit mindestens fünf Mikrosatellitenmarkern (international empfohlener „Panel“) untersucht wird und mindestens zwei davon positiv sind.

Mikrosatelliteninstabilität ist allerdings nicht spezifisch für HNPCC, sondern kommt auch bei bis zu 15-20% der sporadischen Kolonkarzinome vor. Die definitive Diagnose HNPCC erfolgt letztendlich auf molekularer Ebene, z.B. mittels PCR und oder DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography) durch den Nachweis der Keimbahnmutation der

<sup>69</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 242

<sup>70</sup> Vogelsang H., Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 8-9

Reparaturgene (meist hMLH1 und hMSH2) in gesunden Zellen (z.B. peripheren Blutlymphozyten).

In 70-80 % aller Fälle gelingt bei Amsterdam positiven Familien der Nachweis einer MSI, 60-70 % davon tragen die Mutation. Bei Bethesda-positiven Patienten findet sich immerhin bei 30 % aller Patienten eine MSI; die Mutation findet sich hier nur selten.

Durch den Nachweis der Mikrosatelliteninstabilität und der Mutation wird eine gezielte Identifikation und gesundheitliche Überwachung von Risikopersonen möglich. Da diese Patientinnen und Patienten durch das Wissen um das eigene Erkrankungsrisiko sehr schwer belastet sind, liegt besonderer Wert in der engmaschigen Krebsvorsorge und der Beratung der Patienten in gesundheitlichen Fragen wie z.B. der Frage, ob ohne zusätzliches gesundheitliches Risiko eine Hormontherapie gegen klimakterische Beschwerden angewandt werden kann.

## 2. Fragestellung und Ziele der Studie

Wie zahlreiche Studien zeigen, scheint die Einnahme von Hormonen in der Peri- und Postmenopause das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, zu reduzieren (siehe Ziffer 1.5). Zudem erkranken generell Frauen durchschnittlich 5 Jahre später (einige Jahre nach der Menopause) an Kolonkarzinom als Männer (siehe Ziffer 1.6.1). Diese Daten legen eine Modifikation des Erkrankungsalters an Kolonkarzinom durch die weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Gestagen nahe. Da der Einfluss von Hormontherapie in den Wechseljahren auf Frauen mit sporadischen Kolonkarzinomen bereits in vielen Studien untersucht wurde (siehe Ziffer 1.5) stellt sich die Frage, ob die durchwegs positiven Ergebnisse dieser Studien auch auf Hochrisikopatientinnen mit familiärem Darmkrebs übertragbar sind. Dazu existieren bisher keine veröffentlichten Daten.<sup>71</sup>

Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Studie mit einer spezifischen Gruppe von Frauen mit Kolonkarzinomen, die genetisch stark vorbelastet sind; den Frauen mit HNPCC-Syndrom.

Diese Arbeit befasst sich im Rahmen des Pilotprojektes „Hormonersatztherapie bei Frauen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“ als begleitendes wissenschaftliches Projekt des Verbundprojektes „Familiärer Dickdarmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe mit der Frage, ob sich der positive Einfluss einer Hormontherapie auf sporadische Kolonkarzinome beschränkt oder ob auch erblicher Darmkrebs durch einer Hormontherapie beeinflusst wird.

Ziel dieses Pilotprojektes ist es, zu überprüfen, ob Frauen mit HNPCC-Syndrom, die Hormontherapie angewendet haben, später an Kolonkarzinom erkranken als Frauen ohne Hormontherapie. Außerdem sollen die gängigen Risikofaktoren für die Entstehung von Darmkrebs mit erfasst werden, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Cofaktoren möglichst gering zu halten. Das Gesamtziel des Pilotprojektes und einer eventuell dem Pilotprojekt nachfolgenden größeren Studie ist es, eine Empfehlung über Nutzen und Risiken einer Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden bei Darmkrebs-hochrisikopatientinnen mit HNPCC-Syndrom auszusprechen. Dabei soll auch das erhöhte Risiko dieser Patientinnen für weitere hormonabhängige Karzinome wie Endometriumkarzinom, Mammakarzinom, Magenkarzinom und Ovarialkarzinom mit einbezogen werden.

Die Fragestellung unserer Studie lautet daher:

Profitieren auch Patientinnen mit einem erblich bedingten Kolonkarzinom von einer Hormontherapie nach den Wechseljahren, bzw. lässt sich zumindest ein Schaden ausschließen? Lässt sich eventuell das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom durch die Einnahme einer Hormontherapie nach hinten verschieben?

---

<sup>71</sup> Medline Recherche, Stand 04/2008

Vor Beginn der Datenerfassung wurden außerdem einige statistische Annahmen festgelegt,

- Mindestens 30 % der Patientinnen in der Perimenopause oder Postmenopause nehmen Hormone ein;
- Der Altersmittelwert der Tumormanifestationen im Kolon zwischen Männern und Frauen ist um ca. 3-5 Jahre verschieden und kann durch Einnahme weiblicher Hormone um diesen Zeitraum moduliert werden;
- Menopause mit ca. 51 Jahren;
- Populationsgröße bei Alpha 5 % und Beta 20 %, 2 mal 69 Patientinnen;
- bei einer Altersverschiebung um 5 Jahre nötige Populationsgröße 2 mal 69 Patientinnen (siehe Ziffer 3.2.3)

Ziel der im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführten Pilotstudie ist nicht nur die retrospektive Analyse der erhobenen Patientendaten, sondern auch die Prüfung der obenstehenden Annahmen.

### **3. Patientinnenkollektiv und Methode**

Das Pilotprojekt „Hormontherapie in der Postmenopause bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom“ wurde als retrospektive Erhebung konzipiert. Im Folgenden wird in Kapitel 3.1 das Patientinnenkollektiv der Studie beschrieben. Im Anschluss werden in Kapitel 3.2 Methodik und Studiendesign dargestellt.

#### **3.1 Patientinnenkollektiv**

Im Folgenden soll das Patientinnenkollektiv des vorliegenden Pilotprojektes charakterisiert werden. Alle im Pilotprojekt eingeschlossenen Patientinnen sind im Alter von >51 Jahren an einem Kolonkarzinom im Rahmen des HNPCC-Syndroms erkrankt und sind im Verbundprojekt „erblicher Dickdarmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe registriert.

Da aufgrund des beschränkten Patientenkollektives am Studienzentrum TU-München eine ausreichende Power zum Erreichen eines statistisch signifikanten Ergebnisses nicht zu erwarten ist, soll im Sinne eines statistischen Vortestkollektivs mittels der Studienpatientinnen des Studienzentrums TU-München festgestellt werden, ob mit der im Verbundprojekt verfügbaren Populationsgröße eine derartige Fragestellung über den Modulationseffekt einer Einnahme weiblicher Hormone auf den Zeitpunkt der Ersterkrankung an Kolonkarzinom beantwortbar ist. Sollten sich alle Annahmen als zutreffend erweisen bzw. sich eine Tendenz zur Bestätigung der  $H_0$ -Hypothese zeigen, könnte die Pilotstudie auch deutschlandweit auf die in den anderen Zentren des Verbundprojektes „Familiärer Dickdarmkrebs“ registrierten Patientinnen ausgeweitet werden, um das berechnete benötigte Patientinnenkollektiv von 2 mal 69 Patientinnen zu randomisieren.

In das Pilotprojekt wurden zunächst nur Patientinnen aus dem Patientenkollektiv des Klinikums rechts der Isar (TU-München) eingeschlossen

##### **3.1.1 Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe<sup>72</sup>**

Die Patientinnen des vorliegenden Pilotprojektes „Hormontherapie bei Patientinnen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“ wurden nach den unter Ziffer 3.1.1.2 dargestellten Einschlusskriterien aus dem im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ registrierten Patientenkollektiv rekrutiert. Im Folgenden wird das Verbundprojekt vorgestellt.

Seit 1999 wird in Deutschland an den klinischen und wissenschaftlichen Zentren, Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. med. W. Schmiegel), Universitätskliniken Düsseldorf (PD Dr. med. G. Möslein), Universitätskliniken Bonn (Prof. Dr. med. P. Propping), Universitätskliniken Heidelberg (Prof. Dr. med. M. von Knebel-Doerberitz), Universitätskliniken Dresden (Prof. Dr. med. H. K. Schackert), Universitätskliniken München/Regensburg (Dr. med. Dipl.-Chem. E. Holinski-Feder, München; Prof. Dr. med. K.

---

<sup>72</sup> Vogelsang H., Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 1-4

W. Jauch, Regensburg) die Multicenterstudie „Vererbbarer Dickdarmkrebs“ durchgeführt. In den sieben Zentren erfolgt eine enge Zusammenarbeit zwischen Internisten, Humangenetikern, Chirurgen und Pathologen.

Das gemeinsame Dokumentationszentrum befindet sich am Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig (Prof. Dr. med. M. Löffler); Die Referenzpathologie am Referenzpathologischen Zentrum Kassel/Regensburg (Prof. Dr. med. J. Rüschoff und Prof. Dr. med. F. Hofstädter).

Überwacht und gesteuert wird die Studie durch ein so genanntes Programmkomitee, bestehend aus gewählten Vertretern der beteiligten Fachgebiete.

Das Projekt wird durch die deutsche Krebshilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn finanziert.

Das Zentrum München-Regensburg ist durch drei klinische und wissenschaftliche Standorte vertreten: Klinikum Innenstadt-/Großhadern, Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München und Universitätsklinikum Regensburg.

Seit 1999 bis 2005 wurden bereits 1.583 Patienten und deren Familien, die nach den Bethesda-Kriterien selektiert wurden, in das Verbundprojekt eingeschlossen. Davon sind ca. 300 Patienten und deren Familien im Zentrum München-Regensburg registriert.<sup>73</sup>

### **3.1.1.1 Ziele des Verbundprojekts „Familiärer Dickdarmkrebs“<sup>74</sup>**

Im Rahmen des Verbundprojekts „Familiärer Dickdarmkrebs“ werden alle Patienten, Ratsuchenden und Familienangehörigen, die die aktuell erweiterten Bethesda-Kriterien erfüllen (und mit der Teilnahme am Verbundprojekt einverstanden sind), erfasst und deren Daten werden dokumentiert. Die Patienten werden klinisch und humangenetisch betreut und molekulargenetisch diagnostiziert.

Es sollen im Rahmen dieses interdisziplinären Verbundprojektes Standardstrategien entwickelt werden, um Risikopersonen bzw. Anlageträger zu identifizieren, zu diagnostizieren und prospektiv zu dokumentieren, damit sie in gezielten Vorsorgeprogrammen betreut werden können. Der Stellenwert der bisherigen Vorsorgeprogramme soll überprüft werden. Die Prognose für Anlageträger und Erkrankte soll charakterisiert werden. Außerdem sollen die psychosozialen Auswirkungen der prädiktiven Diagnostik auf die Betroffenen und deren ethische, juristische und gesellschaftliche Konsequenzen untersucht werden. Auch die Therapie und Nachsorge bereits erkrankter Patienten soll optimiert und standardisiert werden. Des Weiteren sollen die molekulargenetischen Grundlagen der erblichen Krebserkrankungen weiter erforscht werden.

Ziel der Multicenterstudie „Familiärer Darmkrebs“ ist es, fachliche Standards zu setzen, die später in die allgemeine Patientenversorgung übernommen werden können. Dies soll

---

<sup>73</sup> Seifert-Klauss V., 2004, S. 2

<sup>74</sup> Vogelsang H., Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 3, S. 20-24

einerseits durch die Auswertung der im Verbundprojekt erhobenen Daten und andererseits durch begleitende wissenschaftliche Projekte der einzelnen Zentren erreicht werden. Das Pilotprojekt „Hormontherapie bei Patientinnen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“ ist eines der wissenschaftlichen Begleitprojekte des Zentrums München-Regensburg.

Das multizentrische Verbundprojekt wird auf der Basis eines einheitlichen Studienprotokolls durchgeführt, in welchem alle Verfahrensweisen (insbesondere die Einschlusskriterien, diagnostische Verfahrensweisen, stufenweiser Ablauf, Definition und Ablauf der Früherkennungsmaßnahmen) definiert und beschrieben sind.

### **3.1.1.2 Einschlusskriterien des Verbundprojekts „Familiärer Dickdarmkrebs“ als Basiseinschlusskriterien für das Pilotprojekt „Hormontherapie bei Patientinnen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“<sup>75</sup>**

Die Einschlusskriterien des Verbundprojektes „Familiärer Dickdarmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe sind die Basis der Einschlusskriterien des Pilotprojektes „Hormontherapie bei Patientinnen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“ da nur im Verbundprojekt registrierte Patientinnen ins Pilotprojekt aufgenommen wurden.

Die Einschlusskriterien des Verbundprojektes „Familiärer Dickdarmkrebs“ sind angelehnt an die Amsterdam-II und Bethesda-Kriterien:

1. Person aus Familie mit mindestens drei Personen, die an einem histologisch verifizierten Karzinom des Kolons, Rektums, Endometriums, Dünndarms, der ableitenden Harnwege oder des Nierenbeckens erkrankt sind und folgende drei Kriterien erfüllen:
  - a) einer der drei Personen ist ein Verwandter ersten Grades der beiden anderen;
  - b) mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen sind betroffen;
  - c) eine FAP ist ausgeschlossen;
2. Person mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder HNPCC-assoziierten Tumorerkrankungen (Endometrium, Ovarien, Gallengang, Magen, Dünndarm, Urothel);
3. Person mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradig Verwandten mit kolorektalem Karzinom und/oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung (einer davon vor dem 45. Lebensjahr) und/oder kolorektalem Adenom vor dem 40. Lebensjahr;
4. Person mit Kolon- oder Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr;
5. Person mit Adenom vor dem 40. Lebensjahr;

---

<sup>75</sup> Vogelsang H., Verlängerungsantrag Multicenterstudie „familiärer Dickdarmkrebs“, 2004, S. 25

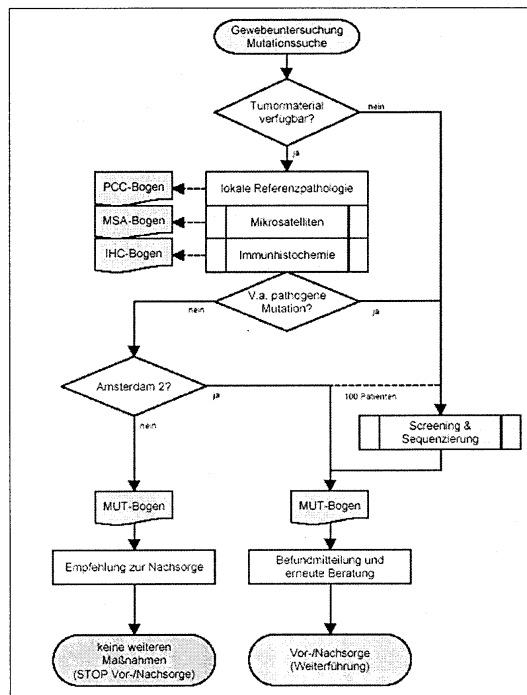


6. Person mit nachgewiesener pathogener Mutation (Anlageträger);
7. Person mit mindestens einem leiblichen Verwandten, auf den mindestens eines der vorangehenden Kriterien 2) - 6) zutrifft.

### 3.1.1.3 Diagnostische Verfahrensweisen im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“<sup>76</sup>

Im Verbundprojekt wird jeder Patient nach einem festgelegten Diagnoseschema untersucht. Zuerst wird, falls vorhanden, Tumormaterial des Indexpatienten auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität und bezüglich der Expression der Proteine MLH1 und MSH2 (fakultativ auch MSH6 und PMS2) immunhistochemisch untersucht. Die Mikrosatellitenanalyse erfolgt nach internationalen Empfehlungen. Wenn eine hohe MSI oder eine reduzierte bzw. fehlende Expression der Proteine vorliegt (oder falls kein Tumormaterial vorliegt), gilt der Tumor als auffällig, und weitere Untersuchungen (Mutationssuche) werden angeschlossen. Es erfolgt eine Untersuchung sämtlicher Exons der Gene MLH1 und MSH2 (wahlweise auch MSH6 und PMS2) und angrenzender Intronregionen durch Screeningverfahren oder direkte Sequenzierung.

Falls sich bei den anfänglichen Untersuchungen des Tumormaterials keine Auffälligkeiten zeigen, der Patient aber dennoch die Amsterdam-II-Kriterien erfüllt, wird weiter verfahren wie bei Patienten mit auffälligem Tumor. Liegen keine „Amsterdam-Kriterien“ vor, wird keine weitere Diagnostik durchgeführt.



**Abbildung 3:** Flussdiagramm diagnostische Verfahrensweisen im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“

<sup>76</sup>

Vogelsang H., Verlängerungsantrag Multicenterstudie „familiärer Dickdarmkrebs“, 2004, S. 25-26

### **3.1.1.4 Datenerfassung und Bearbeitung<sup>77</sup>**

Die Daten der Patienten im Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“ werden in allen Zentren auf der Basis eines gemeinsamen Dokumentationsstandards und mittels einheitlicher Erhebungsbögen erfasst. Ein lokaler Studienkoordinator ist verantwortlich für die Erhebung und Übermittlung dieser Daten an die gemeinsame zentrale Dokumentationsstelle in Leipzig. Die Befunderhebung erfolgt in allen Zentren standardisiert durch die Referenzpathologie.

Die Datenerhebung der wissenschaftlichen Zusatzprojekte der einzelnen Studienzentren, wie das vorliegende Pilotprojekt, erfolgt unabhängig von der zentralen Erhebung.

### **3.1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs für die vorliegende Pilot-Studie „Postmenopausale Hormontherapie bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom“**

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Pilotstudie zu der Frage, ob weibliche Hormoneinnahme in der Menopause einen modulierenden Effekt auf das Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom hat, dargestellt.

#### **3.1.2.1 Einschlusskriterien**

Es wurden nachfolgende Einschlusskriterien für unsere Pilot-Studie angewandt:

- Die Patientin ist im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe registriert und erfüllt somit die obenstehenden Einschlusskriterien (siehe Ziffer 3.1.1.2);
- Die Patientin erfüllt damit mindestens ein Bethesdakriterium (= Bethesda positiv);
- Die Patientin ist mindestens 51 Jahre alt, oder sicher postmenopausal, beispielsweise nach beidseitiger Ovariectomie;
- Patientin ist im Alter von 51 Jahren oder später an einem Kolonkarzinom erkrankt;
- Patientin lebt zum Zeitpunkt der Datenerfassung für die Studie.

#### **3.1.2.2 Ausschlusskriterien**

Wir haben nachfolgende Ausschlusskriterien für unsere Pilot-Studie angewandt:

- Patientin leidet an FAP (=Familiäre adenomatöse Polypose);
- Alter < 51 Jahre, mindestens ein Ovar in situ;
- Alter > 80 Jahre;
- Patientin ist verstorben.

---

<sup>77</sup> Vogelsang H, Studienprotokoll, Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 20

## 3.2 Methodik

### 3.2.1 Retrospektive Fragebogenstudie

Das Pilotprojekt „Hormontherapie bei Patientinnen mit erblichem Kolonkarzinom bei HNPCC-Syndrom“ ist eines der wissenschaftlichen Begleitprojekte des Studienzentrums TU-München des Verbundprojektes „Familiärer Dickdarmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe. Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Fragebogenstudie bei postmenopausalen Patientinnen, die an einem Kolonkarzinom im Rahmen des HNPCC-Syndroms erkrankt sind, konzipiert.

In einer Fragebogenaktion bekamen alle Patientinnen des Zentrums TU-München des Verbundprojektes, die die Einschlusskriterien (Bethesda positiv, Alter > 51 Jahre oder sicher postmenopausal, Kolonkarzinomerkrankung im Alter > 51 Jahren, lebend zum Zeitpunkt der Datenerfassung) erfüllen, ein Patientinnenanschreiben<sup>78</sup> und untenstehenden Fragebogen<sup>79</sup> zugeschickt. Eine telefonische Nachfrage bei den Patientinnen war aus Datenschutzgründen im Verbundprojekt nicht möglich.

Die Patientinnen wurden gebeten, möglichst genaue Angaben zu allen früheren Hormontherapien und insbesondere zu einer eventuellen Hormoneinnahme in der Perimenopause und Postmenopause zu machen und Fragen zu ihren Lebensgewohnheiten zu beantworten. Dabei sollen die gängigen Risikofaktoren für die Entstehung von Darmkrebs mit erfasst werden, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Cofaktoren möglichst gering zu halten.

Alle Patientinnen wurden in dem freiwillig auszufüllenden Fragebogen zu nachfolgenden Themen befragt:

- Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom,
- Alter bei letzter Menstruation,
- verstärkten Blutungen in der Perimenopause,
- Beschwerden in den Wechseljahren,
- Medikamenteneinnahme in den Wechseljahren,
- Hormoneinnahme in den Wechseljahren,
- Dauer der Hormoneinnahme,
- operativer Eierstocks Entfernung bzw. Gebärmutterentfernung mit jeweils Angabe der Operationsindikation/Diagnose,
- Anzahl der Kinder,
- Einnahme der „Anti-Baby-Pille“,

---

<sup>78</sup> Als Anlage Nr. 1 angefügt

<sup>79</sup> Als Anlage Nr. 2 angefügt

- Körpergröße,
- Gewicht aktuell und mit 50 Jahren,
- Grund für Gewichtsveränderungen,
- Ernährungsgewohnheiten bezüglich rotem Fleisch,
- sportlicher Aktivität,
- Rauchgewohnheiten und
- Begleiterkrankungen

Das Anschreiben und der Fragebogen gingen den Patientinnen per Post zu. Ein frankierter und adressierter Rückumschlag lag bei.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, eine Einverständniserklärung der Ethikkommission der TU-München liegt vor.

Um Anonymität zu wahren, wurde der zurückzusendende Fragebogen lediglich durch die laufenden Scholz- bzw. Leipzignummern (= Studiennummern des Verbundprojektes), unter der die jeweilige Patientin im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ registriert ist, gekennzeichnet.

Die in dem interdisziplinären Pilotprojekt gewonnenen Daten über den Einfluss einer Hormontherapie in den Wechseljahren auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom, bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom dienen vor allem dazu, anhand eines vorerst kleinen Patientinnenkollektivs erste Trends zu erfassen und das Studienkonzept zu optimieren. Im Anschluss an das Pilotprojekt soll - je nach Ergebnis - die Studie dann auf alle weiteren Zentren des Verbundprojektes ausgeweitet werden, um den Effekt der Hormontherapie auch statistisch signifikant zu belegen und damit einen Beitrag zur besseren Beratung der erblich schwer belasteten Frauen mit HNPCC-Syndrom in den Wechseljahren zu leisten.

Einer der Gründe, warum bisher der Zusammenhang zwischen Hormontherapie und Kolonkarzinom so wenig erforscht wurde, besteht darin, dass die Problemdiskussion, Indikation und wissenschaftliche Erforschung der Hormontherapie hauptsächlich durch Gynäkologen im gynäkologischen Krankheitsspektrum erfolgte, die nicht mit der Therapie des Kolonkarzinoms befasst sind. Das Thema Hormontherapie und Kolonkarzinom ist allerdings ein interdisziplinäres Problem. Deshalb erfolgte die vorliegende Studie in Zusammenarbeit von Gynäkologie (Chefärztin Fr. PD. Dr. C. Höß, Kreisklinik Ebersberg, Fr. PD. Dr. V. Seifert-Klauss, Klinikum rechts der Isar), Institut für Humangenetik (Klinikum rechts der Isar), Chirurgie (Hr. PD. Dr. H. Vogelsang, Klinikum rechts der Isar) und Statistik (IMSE, Klinikum rechts der Isar).

### **3.2.2 Statistische Methode**

Alle im Pilotprojekt erfassten Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum und Maximum-Werte sowie Quartile angegeben. Für qualitative Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten wiedergegeben.

Um die Verteilung kategorialer Variablen in Patientengruppen zu vergleichen, wurde der exakte Test von Fisher verwendet. Um bivariate monotone Zusammenhänge zwischen metrischen Merkmalen zu quantifizieren, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Zur Illustration der Ergebnisse sollen Streudiagramme und Box-Plot Grafiken dienen.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS V.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 5\%$  festgesetzt.

### **3.2.3 Fallzahlkalkulationen**

Um Aussagen über die notwendige Stichprobenzahl treffen zu können, die für den Nachweis der in diesen explorativen Analysen beobachteten Unterschiede erforderlich wären, wurden zusätzlich Fallzahlkalkulation mit dem Programm N-Query (V. 5.0) vorgenommen.

Für diese Berechnungen wurde gleichfalls ein Fehler erster Art von max. 5 % und eine Teststärke von mindestens 80 % zu Grunde gelegt.

Fallzahlberechnungen für den Vergleich der Erkrankungsalter in der Gruppe von Frauen, die Hormone eingenommen haben, mit den Frauen, die keine Hormone eingenommen haben, mittels Mann-Whitney-U Test:

Annahmen:

- 2: Altersunterschied bei Ersterkrankung zwischen Hormoneinnahme und keiner Hormoneinnahme 5 Jahre; mittlere Standardabweichung 10 Jahre
- 3: Altersunterschied bei Ersterkrankung zwischen Hormoneinnahme und keiner Hormoneinnahme 2 Jahre; mittlere Standardabweichung 10 Jahre

**Tabelle 1:** Fallzahlkalkulationen

nQuery Advisor

Wilcoxon (Mann-Whitney) rank-sum test that  $P(X < Y) = .5$  (continuous outcome)

Column	1	2	3
Test significance level, $\alpha$		0,050	0,050
1 or 2 sided test?		2	2
$p_1 = P(X < Y)$		0,362	0,444
Power ( % )		80	80
n per group		69	414

**Berechnung der Effektgrößen  $P(x < y)$ :**Estimate of  $p_1 = P(X < Y)$  from means and SD assuming normality

Column	1
Group 1 mean, $\mu_1$	
Group 2 mean, $\mu_2$	
Difference in means, $\mu_1 - \mu_2$	5,000
Common standard deviation, $\sigma$	10,000
Effect size, $\delta = (\mu_1 - \mu_2) / \sigma$	0,500
$p_1 = P(X < Y)$	0,362

Estimate of  $p_1 = P(X < Y)$  from means and SD assuming normality

Column	1
Group 1 mean, $\mu_1$	
Group 2 mean, $\mu_2$	
Difference in means, $\mu_1 - \mu_2$	2,000
Common standard deviation, $\sigma$	10,000
Effect size, $\delta = (\mu_1 - \mu_2) / \sigma$	0,200
$p_1 = P(X < Y)$	0,444

Bei einer mittleren Verschiebung des Alters bei Ersterkrankung an Kolonkarzinom um fünf Jahre, wären mindestens 69 Patientinnen in der Hormongruppe und 69 Patientinnen in der Kontrollgruppe erforderlich, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten. Bei einer Altersverschiebung um nur 2 Jahren wären hingegen 2 x 414 Patientinnen erforderlich, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erreichen. Das Pilotprojekt soll folglich auch zeigen, ob das vorliegende Studiendesign geeignet ist, um anhand des bei postmenopausalen Patientinnen mit Kolonkarzinom im Rahmen eines HNPCC-Syndroms sehr kleinen Kollektivs bei Ausweitung der Studie aussagekräftige Ergebnisse zu erreichen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Kollektiv

Insgesamt wurden im Rahmen des vorliegenden Pilotprojektes 27 Patientinnen, die im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ registriert sind und bei nachgewiesenem HNPCC-Syndrom im Alter > 51 Jahre an Kolonkarzinom erkrankt sind von uns angeschrieben. Insgesamt erhielten wir 18 Antwortbriefe, was einer Rücklaufquote von 69 % entspricht. Davon enthielten 13 Briefe verwertbare Antworten. Die restlichen 5 waren falsch (im Sinne von sehr ungenauen oder nicht zur Fragestellung passenden Antworten) oder unvollständig ausgefüllt, so dass keine verwertbaren Daten erhoben werden konnten.

Somit standen 13 verwertbare Datensätze zur Verfügung, die jeweils nach Studiennummern registriert wurden. Bezüglich einiger Fragestellungen konnten nur 11 Patientinnen mit einbezogen werden, da 2 Fragebögen in diesem Punkt unvollständig ausgefüllt waren.

#### 4.1.1 Hormoneinnahme bei den Studienteilnehmerinnen

##### 4.1.1.1 Hormoneinnahme allgemein

Eine Hormoneinnahme im Zusammenhang mit Menopausenbeschwerden war bei acht der 13 Patientinnen erfolgt. Das entspricht 62 % der teilnehmenden Frauen. Fünf Patientinnen gaben an, in den Wechseljahren keine Hormone eingenommen zu haben. Damit konnte die unter Ziffer 2 getroffene Annahme, dass mindestens 30 % der Patientinnen Hormone einnehmen, bestätigt werden.

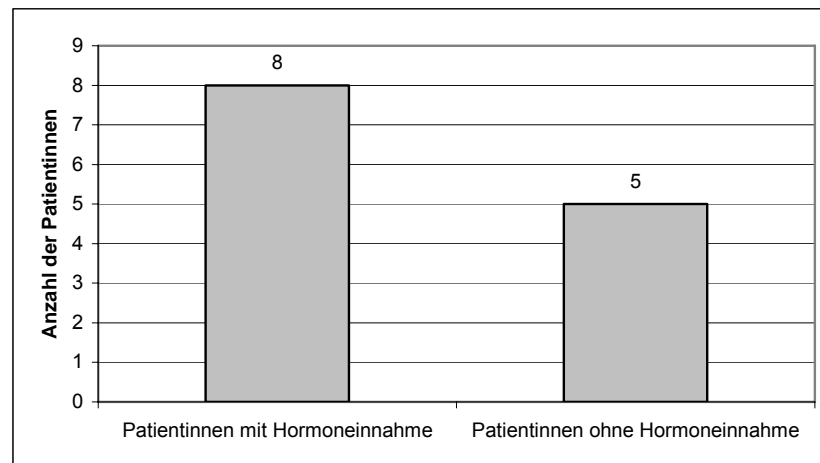


Abbildung 4: Graphische Darstellung Hormoneinnahme

#### **4.1.1.2 Dauer der Hormoneinnahme**

Die Dauer der Hormoneinnahme variierte von neun Monaten bis 17 Jahre. Einige Patientinnen gaben keine Zeitdauer an. Durchschnittlich erfolgte bei den Patientinnen, die eine Einnahmedauer angaben, eine Einnahme über 8,7 Jahre. Im Median wurden 8 Jahre lang Hormone eingenommen. Eine Unterscheidung nach Anwendungsdauer erfolgte angesichts der im Pilotprojekte sehr geringen Fallzahlen der vorliegenden Studie nicht. Es wurde nur zwischen Hormoneinnahme und keiner Hormoneinnahme in zwei Gruppen unterschieden.

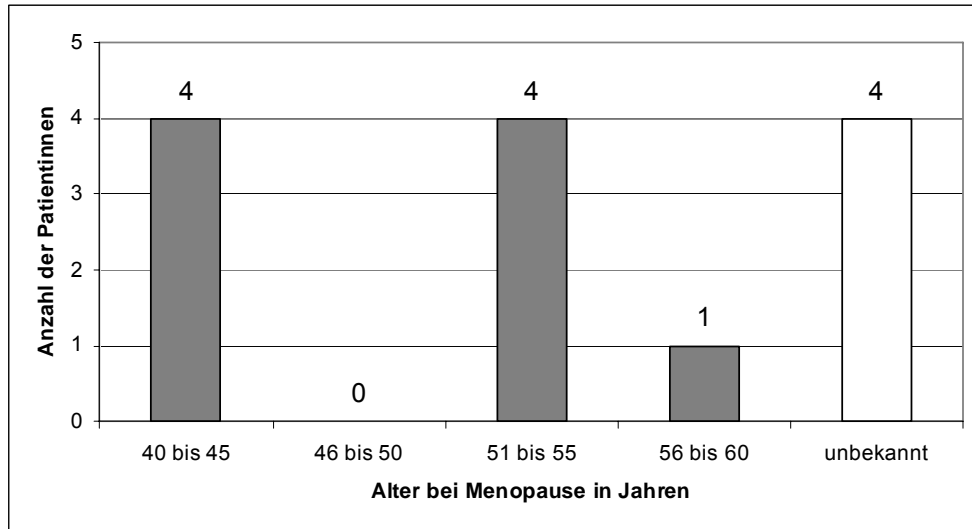
#### **4.1.1.3 Angewendete Hormonpräparate**

Die meisten Patientinnen nahmen über längere Zeit konjugierte equine Östrogene in Form des Präparates „Presomen“ ein, wobei meist nicht genau angegeben wurde, welche Dosierung verwendet wurde und ob Presomen comp. (d.h. konjugierte equine Östrogene plus Gestagen) angewendet wurde. Weitere verwendete Präparate waren Estadiol in Form der Präparate „Trisequens“ (= Estradiol plus Norethisteronacetat) und „Merimono“. Auch Hormonpflaster und Gels unklarer Zusammensetzung (da von den befragten Patientinnen keine Angaben zu Präparatnamen oder Inhaltsstoffen gemacht wurden) wurden verwendet, jedoch meist nur kurz vor oder nach der Anwendung von Hormontabletten. Leider waren viele Angaben im Zusammenhang mit den verwendeten Hormonpräparaten sehr ungenau und unvollständig.

#### **4.1.2 Menopausenalter**

Das exakte Alter der Patientin bei Eintritt der Menopause, das wir im Fragebogen mit der Frage nach dem Alter bei der letzten Menstruation erhoben haben, war auf diese Weise bei vier von dreizehn Frauen nicht zu bestimmen, da vier Patientinnen bereits vor dem 41. Lebensjahr hysterektomiert worden waren. Bei diesen Patientinnen bleibt das exakte Alter bei Menopause unklar. Zwei Patientinnen waren vor dem 50. Lebensjahr beidseits ovariectomiert worden, hier wurde das Alter bei Adnektomie dem Menopausenalter gleichgesetzt. Das durchschnittliche Alter bei Menopause betrug im Pilotprojekt somit 48,6 Jahre, das mediane Menopausenalter im Pilotprojekt betrug 49 Jahre.





**Abbildung 5:** Graphische Darstellung der Alterverteilung bei Menopause

### 4.1.3 Zweitkarzinome

Vier Patientinnen (31 %) waren zusätzlich zum Kolonkarzinom an Endometriumkarzinomen erkrankt (Grund für die Hysterektomie und Ovariectomie), davon drei Patientinnen zeitlich noch vor der Erkrankung an Kolonkarzinom. Eine Patientin war sowohl an Kolonkarzinom, an Endometriumkarzinom als auch an Rektumkarzinom, Mammakarzinom und Myxofibrosarkom erkrankt. Eine Patientin ist fraglich an Ovarialkarzinom erkrankt (unklare Angaben, evtl. auch fortgeschrittenes Endometriumkarzinom).

Diese vielen Zweitkarzinomerkrankungen erklären möglicherweise die hohe Rate an Hysterektomien und Ovariectomien. Einige Patientinnen machten auch zusätzliche Angaben zu, der Darmkrebserkrankung vorangegangenen, Beckenbestrahlungen (meist aufgrund eines vorausgegangenen Endometriumkarzinoms). Auch dies müsste bei Fortführung der Studie genauer erfragt werden, denn es existieren Daten, dass am MLH1-Knockout-Mausmodell (d.h. HNPCC-Mausmodell) ein deutlich erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome nach Bestrahlung besteht.<sup>80</sup> Diese Induktion von Karzinomen durch Radiatio könnte - unabhängig vom Hormonstatus der Patientin - die Ergebnisse unserer Studie verfälschen und sollte also bei einer Fortsetzung der Studie auf jeden Fall im Fragebogen mit erhoben werden.

### 4.1.4 Erkrankungsalter

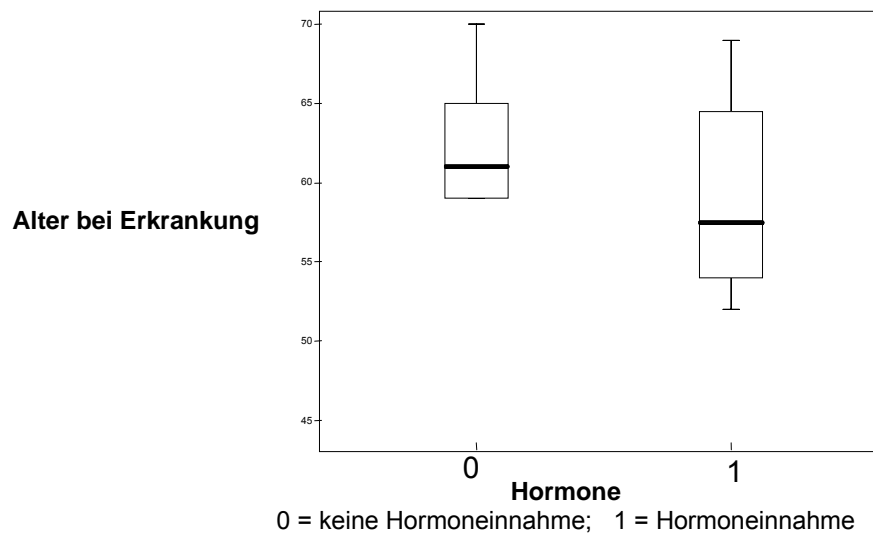
Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit bezog sich auf die Annahme, dass das Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom durch eine Einnahme von Hormonpräparaten in den Wechseljahren modifiziert werden würde. Hier wurde nun das Alter bei Erstdiagnose der Patientinnen, die zuvor in der Peri- und

<sup>80</sup> Tokairin Y., 2006, S. 89-99

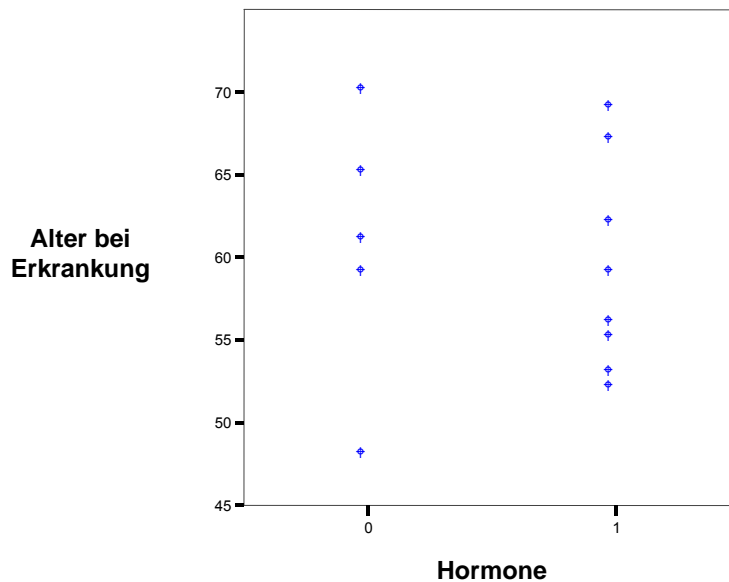
Postmenopause Hormone eingenommen haben, verglichen mit dem Alter bei Erstdiagnose der Patientinnen, die keine Hormone eingenommen haben.

Ergebnis: Das mittlere Erkrankungsalter bei Patientinnen im Pilotprojekt, die keine Hormone eingenommen hatten, beträgt 60,6 Jahre (n=5). Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen die Hormone eingenommen hatten, beträgt 59,1 Jahre (n=8). Die Frauen im vorliegenden Kollektiv mit Hormontherapie erkrankten also im Mittel 1,5 Jahre früher als Frauen ohne Hormontherapie.

Das mediane Erkrankungsalter bei Patientinnen die Hormone eingenommen hatten betrug 57,5 Jahre (n=8). Das mediane Erkrankungsalter bei Frauen die keine Hormone eingenommen hatten betrug 61 Jahre (n=5). Die Frauen mit Hormontherapie erkrankten folglich im Pilotprojekt im Median 3,5 Jahre früher als Patientinnen ohne Hormontherapie. Signifikanzen können nicht errechnet werden.



**Abbildung 6:** Boxplot Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Einnahme von postmenopausaler Hormontherapie verglichen mit keiner Hormontherapie

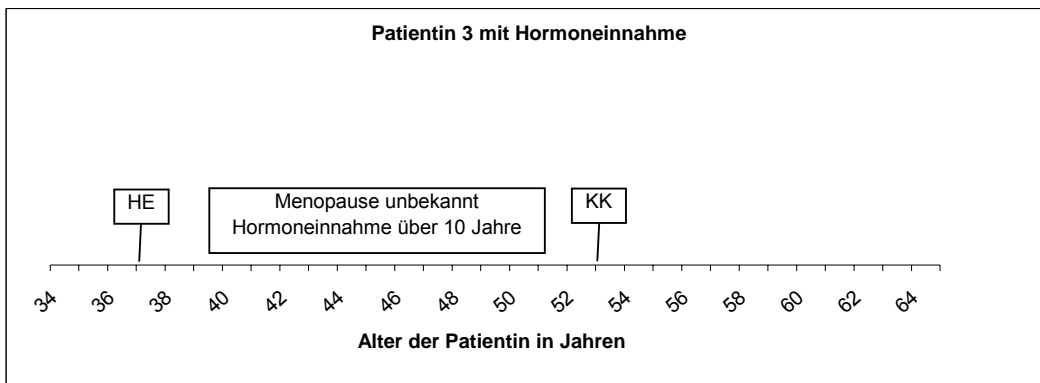
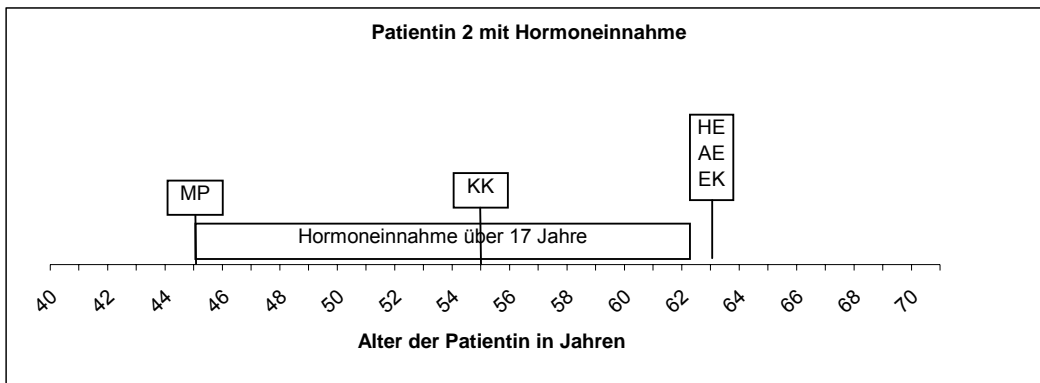
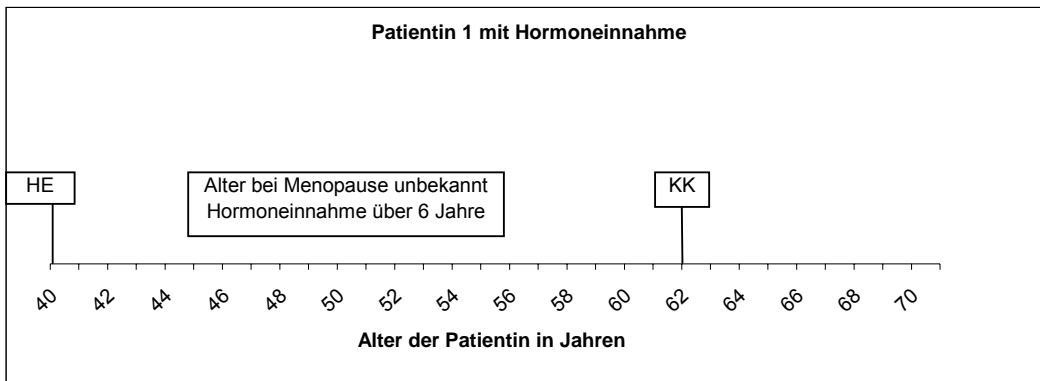


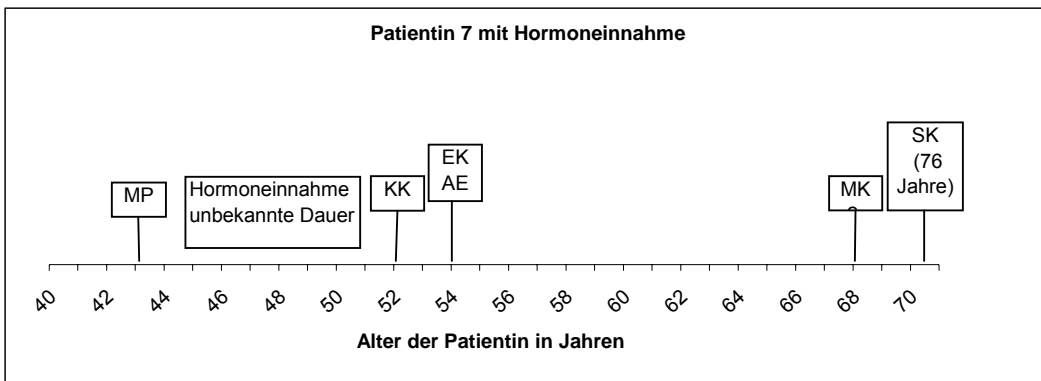
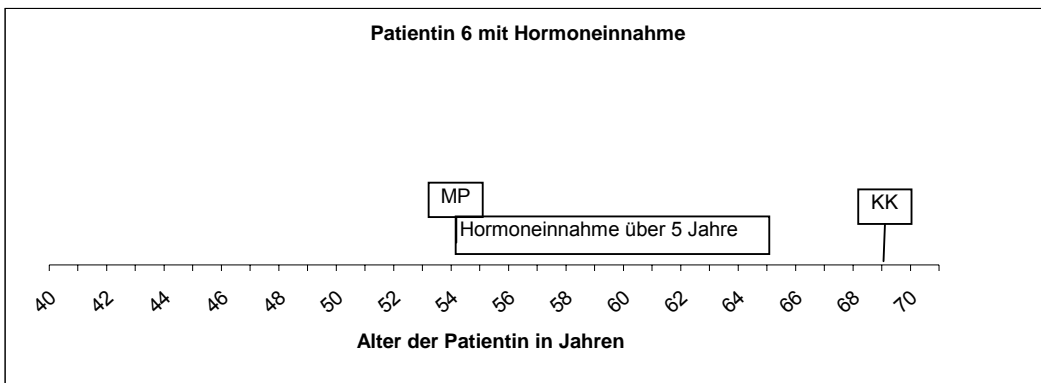
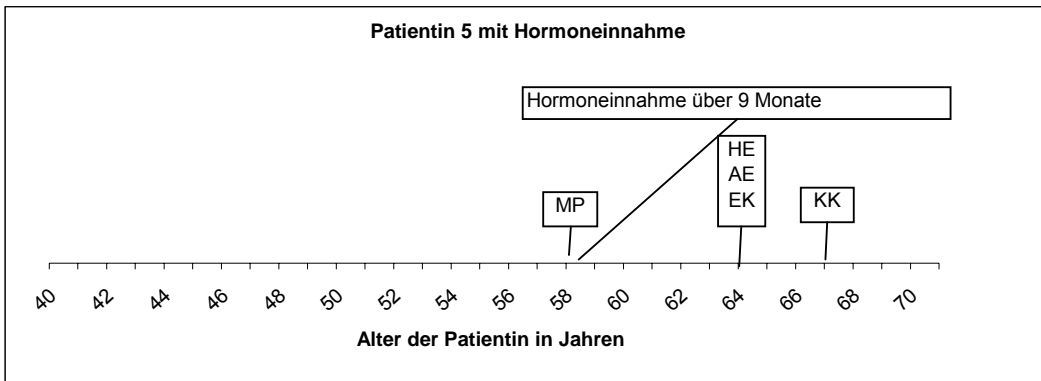
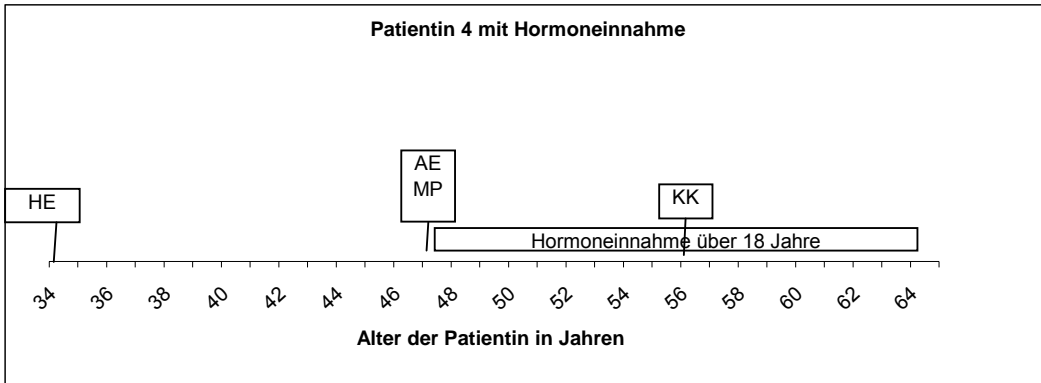
**Abbildung 7:** Punktediagramm Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Einnahme von postmenopausaler Hormontherapie verglichen mit keiner Hormontherapie

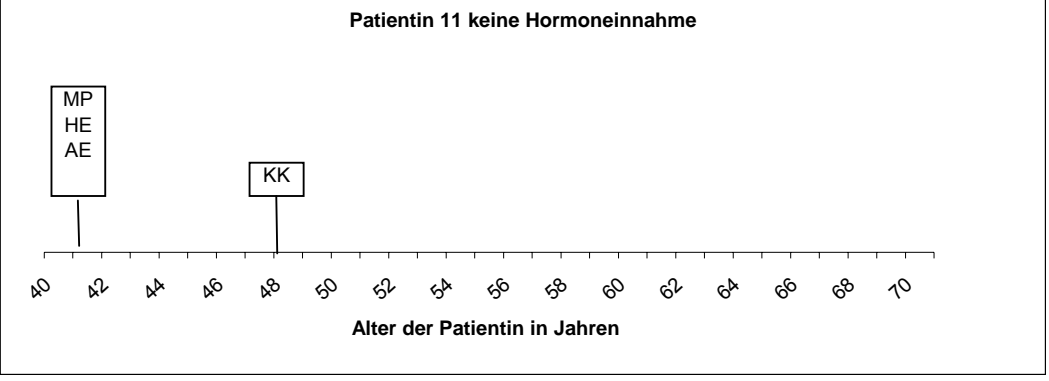
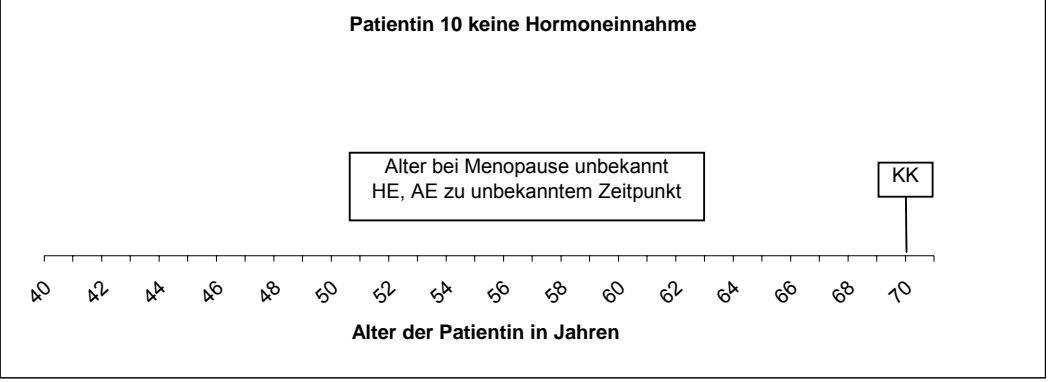
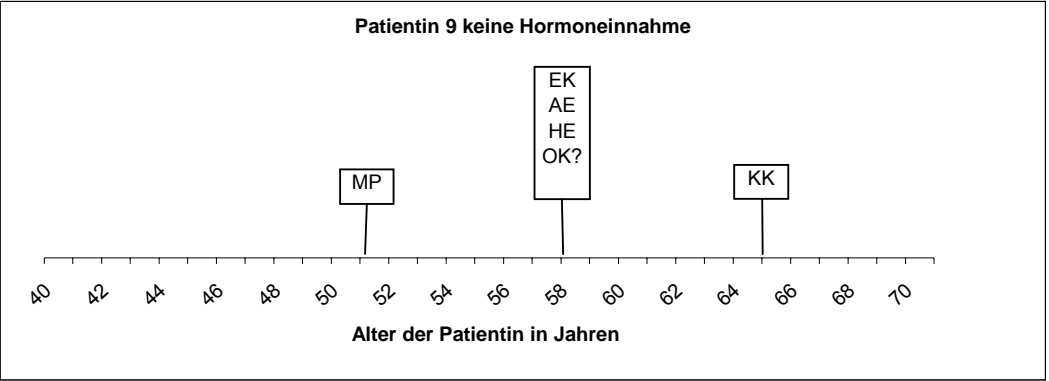
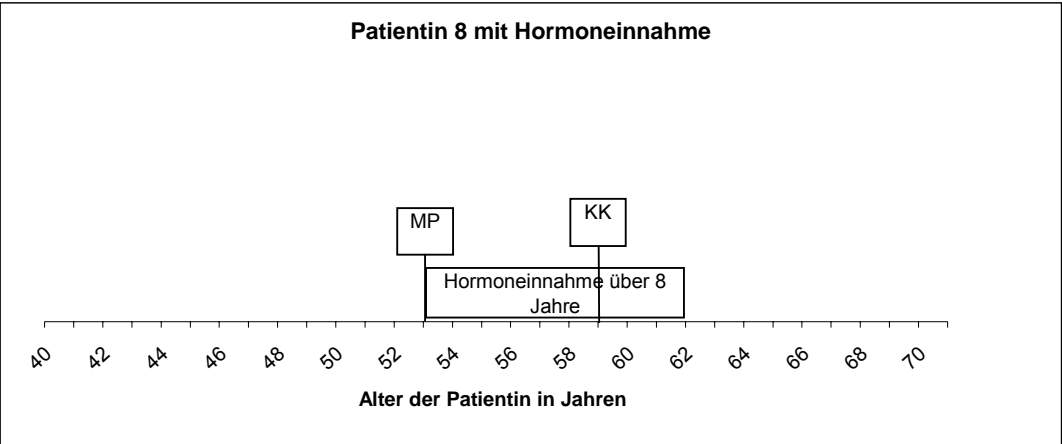
**Tabelle 2:** Datentabelle Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Einnahme von postmenopausaler Hormontherapie verglichen mit keiner Hormontherapie

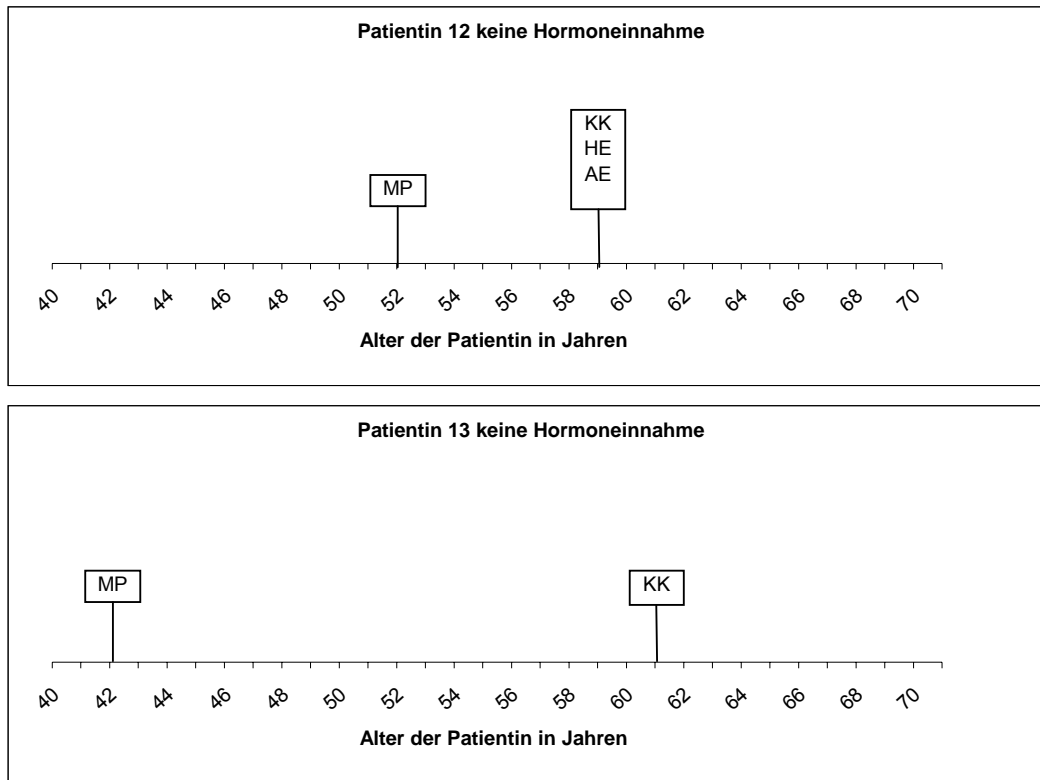
Hormone	N		Mean	Std. Dev.	Min	Max	Percentiles		
	Valid	Missing					25	50	75
.	1	1	86,0		86,0	86,0	86,0	86,0	86,0
0	5	0	60,6	8,2	48,0	70,0	53,5	61,0	67,5
1	8	0	59,1	6,4	52,0	69,0	53,5	57,5	65,8

#### 4.1.5 Lebensläufe der Patientinnen









**Abbildung 8:** Graphische Darstellung der Lebensläufe der einzelnen Patientinnen

**Legende:**

KK= Kolonkarzinom; EK= Endometriumkarzinom; OK?= fragliches Ovarialkarzinom; MK= Mammakarzinom; SK= Myxofibrosarkom; MP= Menopause; AE= Adnektomie, HE= Hysterektomie

**4.1.6 Zusammenhang zwischen Entfernung der Ovarien, Einnahme von Hormonen und Erkrankungsalter an Kolonkarzinom**

Im Pilotprojekt waren sieben von dreizehn Patientinnen beidseitig adnektomiert, bei drei der sieben ovariectomierten Patientinnen wurden die Ovarien vor der Kolonkarzinomerkrankung entfernt, jedoch lediglich bei zwei Patientinnen fand die Adnektomie vor der natürlichen Menopause statt, wobei eine Patientin eine Hormontherapie erhielt und die andere nicht. Bei zwei Patientinnen wurden die Ovarien zeitgleich mit der Kolonkarzinomoperation entfernt; bei zwei Patientinnen erst Jahre nach der Kolonkarzinomerkrankung. Von den drei Patientinnen, bei denen die Ovarien vor der Kolonkarzinomdiagnose entfernt wurden, haben zwei Hormone eingenommen.

Die beiden Patientinnen, die vor der natürlichen Menopause adnektomiert worden waren, erkrankten im Median und im Mittel mit 57,5 Jahren an Kolonkarzinom. Patientinnen ohne Adnektomie (n=11) erkrankten im Median mit 59 Jahren und im Mittel mit 60,9 Jahren, also ca. 2 Jahre später. Eine genauere statistische Auswertung erscheint bei n = 2 nicht sinnvoll.

**Tabelle 3:** Datentabelle Erkrankungsalter an Kolonkarzinom mit und ohne Adnektomie (AE)

	<b>Erkrankungsalter an Kolonkarzinom ohne AE vor MP</b>	<b>Erkrankungsalter an Kolonkarzinom mit AE vor MP</b>
Patientin 1	62	
Patientin 2	55	
Patientin 3	53	
Patientin 4	56	
Patientin 5		67
Patientin 6	69	
Patientin 7	52	
Patientin 8	59	
Patientin 9	65	
Patientin 10	70	
Patientin 11		48
Patientin 12	59	
Patientin 13	61	
Median	59	57,5
Mittelwert	60,09	57,5

#### **4.1.7 Korrelation BMI zu Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom**

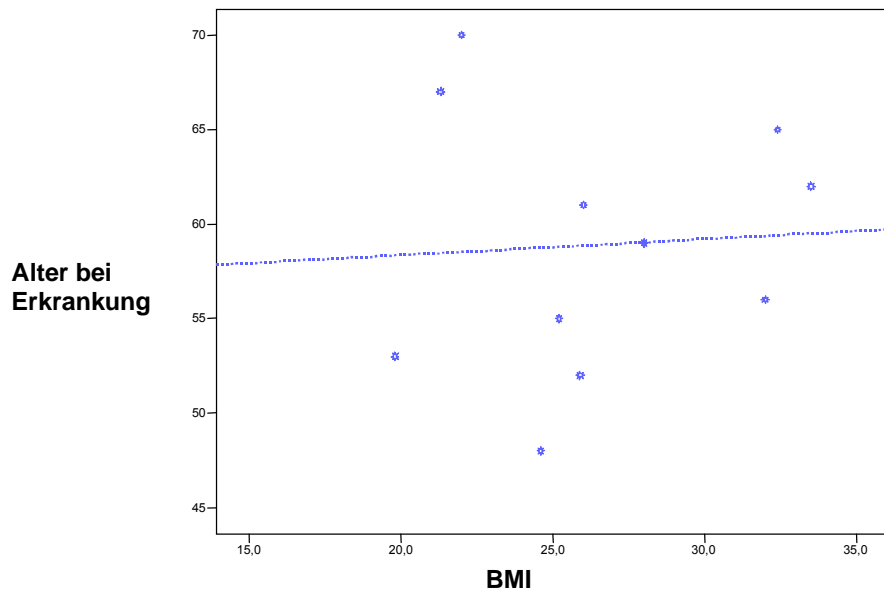
Ein hoher Body-Mass-Index geht nachweislich mit einem erhöhten Risiko für eine Erkrankung an Kolonkarzinom einher.<sup>81</sup> Hier wird untersucht, ob dieser Faktor im Pilotprojekt eine Rolle spielt.

Ergebnis: Es konnte am Patientinnenkollektiv des Pilotprojektes keine Korrelation zwischen BMI und Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom nachgewiesen werden (Spearman's rho=0.172, p=0.593).

---

<sup>81</sup> Schallhorn A, Kolonkarzinom, Manual Gastrointestinale Tumoren, 2006, Zuckschwerdt Verlag München, S. 117





**Abbildung 9:** Graphische Darstellung Korrelation BMI zu Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom

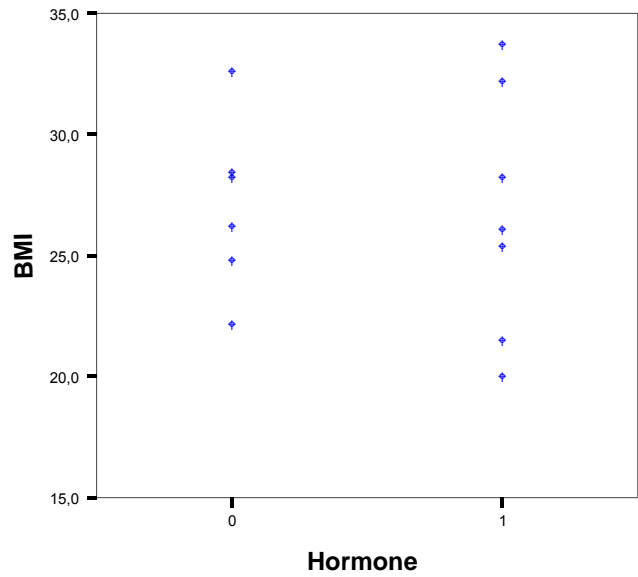
**Tabelle 4:** Korrelation BMI zu Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom

			Alter bei Erkrankung
Spearman's rho	BMI	Correlation Coefficient	0,172
		Sig. (2-tailed)	0,593
		N	13

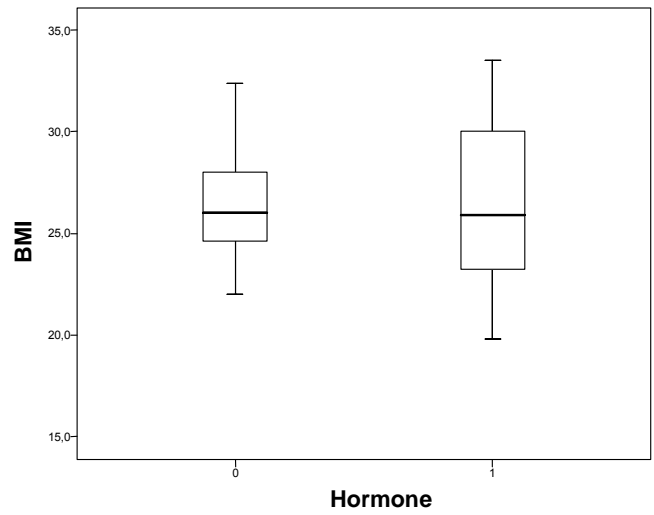
#### 4.1.8 Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme

Hier wird überprüft, ob ein in den Gruppen mit und ohne Hormoneinnahme unterschiedlich verteilter BMI die Verteilung des Erkrankungsalters an Kolonkarzinom beeinflusst.

Ergebnis: Der Body-Mass-Index ist in beiden Gruppen etwa gleich verteilt, verfälscht also obenstehende Ergebnisse nicht. Der mittlere BMI bei Patientinnen die Hormone eingenommen hatten, liegt bei 26, 5 kg/m<sup>2</sup> und in der Kontrollgruppe 26,9 kg/m<sup>2</sup>.



**Abbildung 10:** Punktediagramm Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme



**Abbildung 11:** Boxplot Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme

**Tabelle 5:** Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme

Hormone	N		Mean	Std. Dev.	Min	Max	Percentiles		
	Valid	Missing					25	50	75
.	0	2							
0	6	0	26,9	3,6	22,0	32,4	24,0	27,0	29,3
1	7	1	26,5	5,1	19,8	33,5	21,3	25,9	32,0

#### 4.1.9 Alter bei Ersterkrankung an Kolonkarzinom in Abhängigkeit vom Z.n. Hysterektomie

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv waren neun von zwölf Patientinnen zum Zeitpunkt der Studie hysterektomiert. Statistisch leiden sonst durchschnittlich 28 % der Patientinnen mit HNPCC-Syndrom an Karzinomen des Endometriums.<sup>82</sup> In unserem Pilotprojekt war bei vier Patientinnen ein Endometriumkarzinom der Grund für die Hysterektomie (entsprechend war bei 31 % der im Pilotprojekt erfassten Patientinnen zusätzlich zum Kolonkarzinom auch noch ein Endometriumkarzinom diagnostiziert worden), bei den anderen Patientinnen gab es benigne Erkrankungen wie Myome etc. als Indikation für die Hysterektomie. Bei zwei Patientinnen ist die Hysterektomie im Rahmen der Kolonkarzinomoperation durchgeführt worden, wobei die genaue Indikation unklar ist. Eventuell handelte es sich um eine prophylaktische Maßnahme. Bei der Hysterektomie mit benigner Erkrankung als Indikation erfolgte meist keine Adnektomie. Dadurch wurde bei einigen Patientinnen der Zeitpunkt der Menopause verschleiert, da die Patientinnen im Fragebogen nach der letzten Menstruationsblutung befragt wurden.

**Tabelle 6:** Gründe für Hysterektomie und Menopausenstatus bei OP

Patientin mit HE	Diagnose	Menopausenstatus bei OP
Patientin 1	Korpuspolyp	prämenopausal
Patientin 2	Endometriumkarzinom	postmenopausal
Patientin 3	"Krampfadern zwischen Gebärmutter und Eierstock"	prämenopausal
Patientin 4	Myom	prämenopausal
Patientin 5	Endometriumkarzinom	postmenopausal
(Patientin 6, keine HE)		
Patientin 7	Endometriumkarzinom	postmenopausal
(Patientin 8, keine HE)		
Patientin 9	Endometriumkarzinom	postmenopausal
Patientin 10	Diagnose unklar	Menopause unklar
Patientin 11	Diagnose unklar	prämenopausal
Patientin 12	"Geschwür"	postmenopausal
(Patientin 13, keine HE)		

<sup>82</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 243

#### 4.1.10 Korrelation Erkrankungsalter mit Parität

Hier wird anhand der Kinderzahl der einzelnen Patientinnen überprüft, ob die Reproduktionsanamnese im Zusammenhang mit der Ersterkrankung an Kolonkarzinom steht.

Ergebnis: Es konnte bei den HNPCC-Patientinnen des Pilotprojektes keine singifikante Korrelation zwischen Kinderzahl und Alter bei Erkrankung festgestellt werden.

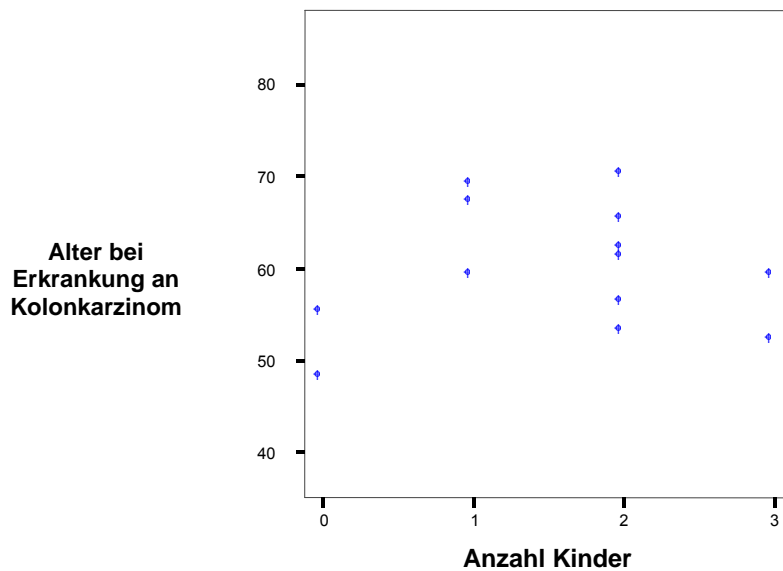


Abbildung 12: Graphische Darstellung Korrelation von Ersterkrankungsalter am Kolonkarzinom mit Parität

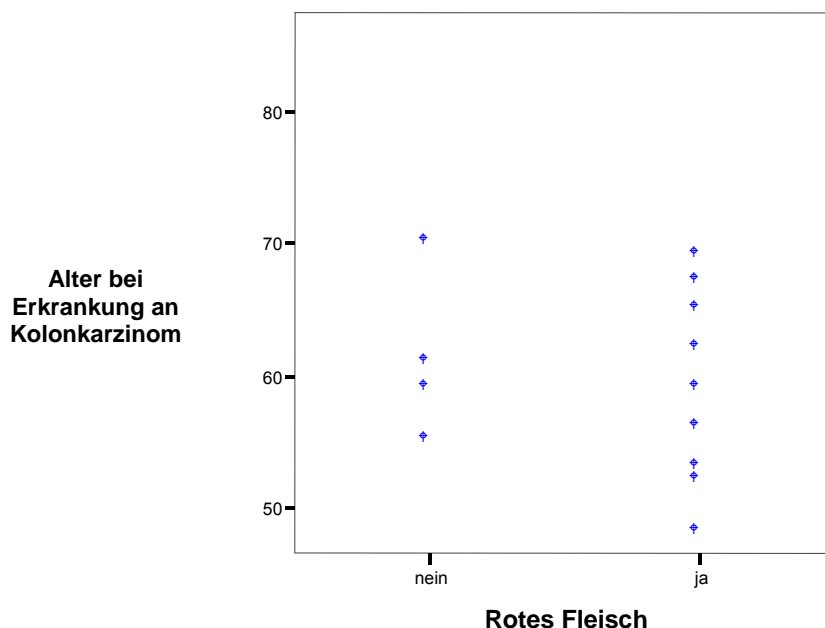
Tabelle 7: Korrelation von Ersterkrankungsalter am Kolonkarzinom mit Parität

			Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom
Spearman's rho	Anzahl der Kinder	Correlation Coefficient	0,016
		Sig. (2-tailed)	0,958
		N	13

#### 4.1.11 Einfluss von regelmäßigem Verzehr von rotem Fleisch

Der regelmäßige Verzehr von rotem Fleisch (d.h. Schwein, Rind, etc.) ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms.<sup>83</sup> Hier wird überprüft, ob auch in dem Kollektiv des Pilotprojekts ein Zusammenhang zwischen dem Verzehr von rotem Fleisch und dem früheren Erkrankungsalter an einem Kolonkarzinom besteht.

Ergebnis: Patientinnen, die regelmäßig rotes Fleisch essen (n = 9), erkrankten im Mittel mit 59,0 Jahren. Patientinnen, die kein oder wenig rotes Fleisch essen (n = 4), erkrankten im Mittel mit 61,25 Jahren, also 1,25 Jahre später.



**Abbildung 13:** Graphische Darstellung Einfluss von regelmäßigem Verzehr von rotem Fleisch auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom

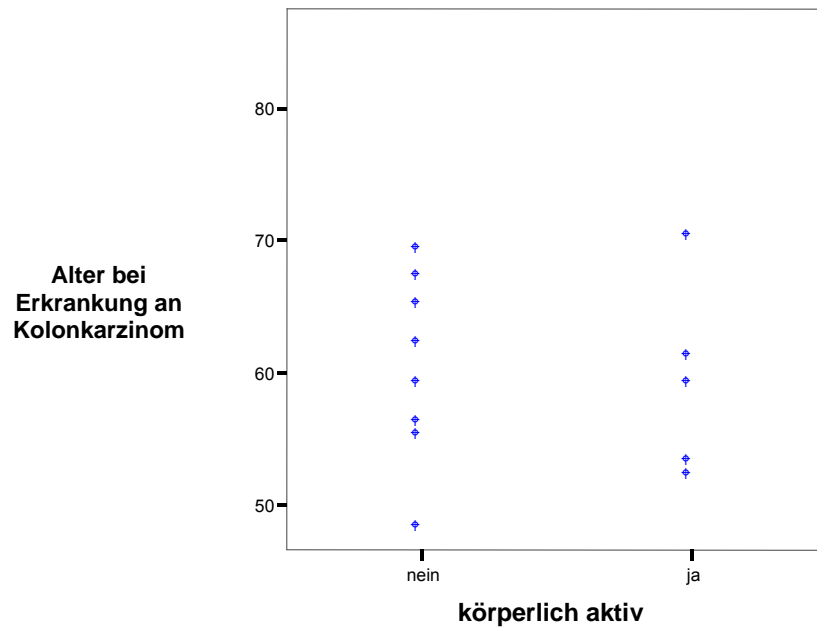
**Tabelle 8:** Einfluss von regelmäßigem Verzehr von rotem Fleisch auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom

Rotes Fleisch	N		Mean	Minimum	Maximum	Percentil			Std. Deviation
	Valid	Missing				25	50	75	
.	1	1	86,0	86	86	86,0	86,0	86,0	
nein	4	0	61,2	55	70	56,0	60,0	67,7	6,34
ja	9	1	59,0	48	69	52,5	59,0	66,0	7,28

<sup>83</sup> Larsson S. C., 2006, S. 2657

#### 4.1.12 Einfluss von körperlicher Aktivität

Auch mangelnde körperliche Aktivität stellt einen bekannten Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms dar.<sup>84</sup> Hier wird der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität der Patientinnen im Pilotprojekt und dem Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom dargestellt. Ergebnis: Frauen, die körperlich aktiv waren (n = 5), erkrankten im Mittel mit 59,0 Jahren bzw. im Median mit 59,0 Jahren. Frauen, die nicht körperlich aktiv waren (n = 8), erkrankten im Mittel mit 60,13 Jahren bzw. im Median mit 60,5 Jahren, also 1,13 Jahre bzw. 1,5 Jahre später.



**Abbildung 14:** Graphische Darstellung Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom

**Tabelle 9:** Datentabelle: Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom

Körperliche Aktivität	N		Mean	Minimum	Maximum	Percentiles			Std.Deviation
	Valid	Missing				25	50	75	
.	1	1	86,00	86	86	86,00	86,00	86,00	
nein	8	1	60,13	48	69	55,25	60,50	66,50	7,019
ja	5	0	59,00	52	70	52,50	59,00	65,50	7,246

<sup>84</sup>

Lee I. M., 2003, S. 1823

#### **4.1.13 Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung**

Um eventuelle Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung zwischen Patientinnen, die Hormone eingenommen hatten, und Frauen, die keine Hormone eingenommen hatten, darzustellen und einen möglichen Einfluss auf das Erkrankungsalter an Kolonkarzinom durch andere Risikofaktoren - außer der Hormontherapie – auszuschließen, wurden die einzelnen Parameter in beiden Gruppen verglichen.

Insgesamt aßen von den Patientinnen, die Hormone eingenommen hatten, 37 % rotes Fleisch und von den Patientinnen ohne Hormoneinnahme 40 %. Die beiden Gruppen unterschieden sich also diesbezüglich nicht.

Aktuell geraucht hatte im gesamten Pilotprojekt nur eine einzige Patientin, diese nahm keine Hormone ein. Drei Patientinnen gaben an, in ihrer Jugend geraucht zu haben. Das Rauchen wurde jeweils vor mehr als 20 Jahren beendet.

Von den Frauen, die Hormone einnahmen, waren 13 % körperlich aktiv, von den Patientinnen ohne Hormoneinnahme 40 %. Insgesamt gaben die meisten Patientinnen an, selten körperlich aktiv zu sein. Folglich besteht der einzige deutliche Unterschied in der Gruppenzusammensetzung in der sportlichen Aktivität der Studienteilnehmerinnen, wobei sich diese, im Pilotprojekt nicht positiv auswirkte (siehe Ziffer 4.1.12).

## 5. Diskussion

### 5.1 Hormontherapie und Kolonkarzinom bei HNPCC-Patientinnen

Alle bekannten Einflussfaktoren (siehe Kapitel 1.6.2) auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit und das Erkrankungsalter an Kolonkarzinom spielen besonders für genetisch prädisponierte Patientinnen mit Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Syndrome (HNPCC) eine entscheidende Rolle. Diese Patientinnen leben im Bewusstsein eines, im Vergleich zur Normalbevölkerung, deutlich erhöhten Risikos an Kolon- und Rektumkarzinomen und an Karzinomen des Endometriums, des Magens, der ableitende Harnwege, des hepatobiliären Systems, der Mamma, des Dünndarms, des Ovars und des Gehirns zu erkranken.<sup>85</sup> Entsprechend hoch ist die damit verbundene psychische und physische Belastung und der daraus resultierende Bedarf an Aufklärung, Beratung, Vorbeugung und Vorsorge.

Die unter Ziffer 1.6.1 dargestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Ersterkrankungsalters an sporadischem Kolonkarzinom, werfen die Frage nach den Ursachen für den eindeutig späteren Erkrankungsgipfel der Frau im Vergleich zum Mann auf. Auch die unter Ziffer 1.5 dargestellte, in vielen Studien belegte, Risikoreduktion für Kolonkarzinome unter Östrogen-/Gestagentherapie legt eine mögliche hormonelle Ursache für diesen Unterschied nahe. Dies gibt Anlass zu der Annahme, dass bei zu einem Kolonkarzinom prädisponierten Frauen, der Zeitpunkt der Ersterkrankung durch eine Hormontherapie in den Wechseljahren eventuell zeitlich nach hinten verschoben werden könnte.

Im vorliegenden Pilotprojekt wurden deshalb Patientinnen mit HNPCC-Syndrom, die in der Postmenopause an Kolonkarzinom erkrankt waren, in einer retrospektiven Fragenbogenaktion nach Einflussfaktoren auf den Ersterkrankungszeitpunkt befragt. Dabei wurden vor allem Einflussfaktoren, die die hormonelle Situation der Patientin beeinflussen wie Körpergewicht, Parität, frühere Krebserkrankungen, Alter bei Eintritt der Menopause und chirurgische Eingriffe an Uterus und Adnexen erfasst. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Einfluss der Einnahme von Hormonen in der Peri- und Postmenopause. Außerdem wurden Faktoren wie Ernährung und Rauchen, die das Kolonkarzinomrisiko beeinflussen, zusätzlich erfasst. Erkrankungswahrscheinlichkeiten konnten in diesem Studienansatz jedoch nicht untersucht werden, da das ausgewählte Patientinnenkollektiv aus bereits erkrankten Patientinnen bestand. Ein Vergleich der Studienergebnisse mit anderen Veröffentlichungen ist somit schwierig, da, soweit ersichtlich, auch bei Patientinnen mit sporadischen Kolonkarzinomen bisher keine Studie zur Untersuchung des Zeitpunktes der Ersterkrankung und dessen mögliche Modifikation durch postmenopausale Hormontherapie durchgeführt wurde.<sup>86</sup>

Die Ergebnisse des Pilotprojektes mit sehr kleinen Fallzahlen konnten jedoch nicht den erwarteten positiven Einfluss einer Hormontherapie bestätigen, sondern zeigten eher einen Trend in die gegenteilige Richtung. Die Frauen im vorliegenden Kollektiv mit

---

<sup>85</sup> Vogelsang H., 2001, S. 15

<sup>86</sup> Medline Recherche Stand 10/08



Hormontherapie (n = 8) erkrankten im Mittel mit 59,1 Jahren, also 1,5 Jahre früher als Frauen ohne Hormontherapie, die durchschnittlich mit 60,6 Jahren erkrankten (n = 5). Dabei muss jedoch betont werden, dass diese Unterschiede statistisch nicht signifikant und die Fallzahlen viel zu gering sind, um repräsentative Aussagen zu treffen. Die vorliegenden Ergebnisse können also lediglich als Trend gewertet werden. Bisher zeigte nach gründlicher Literaturrecherche nur eine einzige kleine Fall-Kontroll-Studie an chinesischen Frauen bisher einen negativen Effekt der Hormontherapie auf die Inzidenz von Kolonkarzinomen (RR 2,33; 95 % KI: 1,49-3,63).<sup>87 88</sup> Keine einzige Kohortenstudie oder Metaanalyse konnte bislang einen negativen Effekt von Hormontherapie auf die Kolonkarzinominzidenz feststellen,<sup>89</sup> und zur Veränderung des Erkrankungszeitpunktes gibt es derzeit noch keine Veröffentlichungen<sup>90</sup> alle anderen Studien lassen jedoch einen positiven Einfluss vermuten.

In der nachfolgenden Diskussion sollen nun die Ursachen dieses - überraschenderweise möglicherweise negativen - Einflusses von Hormontherapie auf den Ersterkrankungszeitpunkt an Kolonkarzinom bei HNPCC-Patientinnen im Vergleich zum positiven Einfluss der Hormontherapie auf sporadische Kolonkarzinome gesucht werden.

Im ersten Teil der Diskussion soll zunächst der Einfluss einer Hormontherapie auf die Entstehung von sporadischen Kolonkarzinomen dargestellt werden. Zudem wird die bestehende Literatur über die bekannten Auswirkungen, Einflussfaktoren und molekularen Mechanismen der Hormontherapie im Zusammenhang mit der Erkrankung an erblichen mikrosatelliteninstabilen Kolonkarzinomen bei HNPCC-Patientinnen erörtert und mit unseren Ergebnissen verglichen.

Im zweiten Teil der Diskussion wird der im Pilotprojekt ebenfalls untersuchte Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Entstehung von Kolonkarzinomen bei HNPCC-Patientinnen dargestellt. Dabei wird besonders auf den Zusammenhang zwischen Erkrankung an Kolonkarzinom und Body-Mass-Index als indirektes Maß für den körpereigenen Hormonspiegel in der Postmenopause eingegangen. Darüber hinaus wird hier der Einfluss der Lebensstilfaktoren auf die Ergebnisse des vorliegenden Pilotprojektes im Sinne eines „Healthy User Bias“ und „Screening Bias“ diskutiert.

Im dritten Teil der Diskussion wird auf den Einfluss von Hormontherapie auf die Entstehung von Zweitkarzinomen und auf das Vorliegen von Zweitkarzinomen bei HNPCC-Patientinnen eingegangen, da die Patientinnen des Pilotprojektes überdurchschnittlich häufig an Zweitkarzinomen (vor allem Endometriumkarzinome) erkrankt waren. Hier wird vor allem das Endometrium-, Mamma-, Ovarial- und Magenkarzinom besprochen, da bei HNPCC-Patientinnen für diese Karzinome ein deutlich erhöhtes Risiko vorliegt und diese Karzinome in unterschiedlichem Ausmaß hormonabhängig sind. Die weiteren Karzinomarten, für die bei HNPCC-Patientinnen ebenfalls ein erhöhtes Risiko besteht, wie Karzinome des hepatobiliären Systems, Urothelkarzinome, Sarkome, Tumore der Haut, Dünndarmtumore und Tumore des

---

<sup>87</sup> Al-Azzawi F., 2002, S. 4

<sup>88</sup> Wu-Williams A., 1991, S. 2307

<sup>89</sup> Al-azzawi F., 2002, S. 5

<sup>90</sup> Medline Recherche, Stand 10/08

ZNS<sup>91</sup> werden hier nicht besprochen, da bei diesen Tumorerkrankungen bisher keine Daten zu Hormonabhängigkeit vorliegen.<sup>92</sup>

Ein weiteres Ziel des Pilotprojektes war es, die oben unter Ziffer 2 genannten Annahmen (Mindestens 30 % der Patientinnen in der Perimenopause oder Postmenopause nehmen Hormone ein; der Altersmittelwert der Tumormanifestationen im Kolon zwischen Männern und Frauen ist um ca. 3-5 Jahre verschieden und kann durch Einnahme weiblicher Hormone um diesen Zeitraum moduliert werden, Menopause mit ca. 51 Jahren, Populationsgröße bei Alpha 5 % und Beta 20 %, 2 mal 69 Patientinnen, bei einer Altersverschiebung um 5 Jahre nötige Populationsgröße 2 mal 69 Patientinnen) zu Hormontherapieanwendung bei HNPCC-Patientinnen zu überprüfen und Erfahrungen zur Durchführbarkeit und Aussagekräftigkeit der Datenerfassung für eine Ausweitung des Pilotprojekts zu sammeln. Im vierten Teil der Diskussion werden entsprechende Ergebnisse dargestellt und einige Korrekturen am Studiendesign für die Ausweitung der Fragebogenaktion des Pilotprojektes auf ein größeres Patientinnenkollektiv empfohlen, um eine erfolgreiche Fortführung des Projektes zur Gewinnung signifikanter Daten zu ermöglichen.

### **5.1.1 Mechanismen bei der Entstehung von Kolonkarzinomen**

Um die Mechanismen des Einflusses von Hormontherapie in den Wechseljahren auf die Entstehung von sporadischen und erblichen Kolonkarzinomen darzustellen, werden zunächst die wichtigsten Schritte in der Karzinogenese eines Kolonkarzinoms betrachtet. Dabei wird zuerst auf die erstmals im Jahre 1975 von Morson et al. beschriebene so genannte „Adenom-Karzinom-Sequenz“<sup>93</sup> eingegangen, und anschließend werden die bisher bestehenden Hypothesen des Einflusses von Hormontherapie auf die Kolonkarzinomentstehung auf molekularer Ebene dargestellt.

#### **5.1.1.1 Hormontherapie und Kolonadenome**

Unter der so genannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“ des Kolons versteht man die sowohl bei sporadischen als auch bei hereditären kolorektalen Karzinomen regelhaft beobachtete Entwicklung des invasiven Kolonkarzinoms über verschiedene adenomatöse Zwischenstadien über einen Zeitraum von 10 -15 Jahren.<sup>94</sup> Damit sind Adenome des Kolons Vorstufen zur Entstehung eines Kolonkarzinoms, und es stellt sich die Frage, ob Hormontherapie in den Wechseljahren bereits die Entstehung dieser Vorstufen beeinflusst oder ob der Einfluss der Hormontherapie erst später, bei der Entwicklung eines Karzinoms aus dem Adenom einsetzt. Des weiteren stellt sich die Frage, ob sich der Einfluss einer Hormontherapie auf die Adenomentstehung bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom von sporadischen Adenomen unterscheidet, und ob sich möglicherweise hier eine Erklärung für das unerwartete Ergebnis

---

<sup>91</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 243

<sup>92</sup> Medline Recherche, Stand 02.05.2008

<sup>93</sup> Schallhorn A, 2006, S. 117

<sup>94</sup> Schallhorn A, 2006, S. 117

der Pilotstudie, dass Frauen mit HNPCC-Syndrom unter Hormontherapie früher an Kolonkarzinom erkranken als Frauen ohne Hormontherapie, finden lässt.

Es gibt mehrere Studien zu Hormontherapie und der Inzidenz von adenomatösen Kolonpolypen.

In zwei Fall-Kontroll-Studien von Jacobson und Potter waren die Fälle „Frauen mit Erstdiagnose eines Kolon oder Rektumpolypen“. Die Kontrollen waren „Frauen mit unauffälliger Koloskopie und keinen Polypen in der Anamnese“. Beide Studien fanden ein erniedrigtes Risiko für Polypen unter postmenopausalen Frauen mit Hormontherapie mit relativem Risiko bei Jacobson von 0,7 (RR 0,7; 95 % KI: 0,3-1,2)<sup>95</sup> und bei Potter von 0,43 (RR 0,43; 95 % KI: 0,26-0,71).<sup>96</sup> Bei Hormoneinnahme von mehr als 5 Jahren ergab sich ein relatives Risiko von 0,64 (RR 0,64; 95 % KI: 0,39-1,09).<sup>97</sup>

Peipins et al. fanden für Frauen, die jemals Hormone eingenommen hatten, ein relatives Risiko von 0,39 (RR 0,39; 95 % KI: 0,15-0,97), verglichen mit Frauen die niemals Hormone eingenommen hatten.<sup>98</sup>

Eine weitere Studie von M. Chen zeigte ein reduziertes Risiko von OR 0,57 (OR 0,57; 95 % KI: 0,35-0,94) Polypen unter Hormontherapie zu entwickeln. Bei einer Anwendung von Hormontherapie über 5 Jahre und länger reduzierte sich in dieser Studie das Risiko auf OR 0,49 (OR 0,49; 95 % KI: 0,25-0,97).<sup>99</sup>

Diese Studien legen nahe, dass Hormontherapie das Risiko, einen adenomatösen Dickdarmpolypen, der eine Vorstufe zum Kolonkarzinom darstellt, zu entwickeln, senkt.<sup>100</sup>

Die Ergebnisse der „Nurses’ Health Study“ von 1998, einer 59.002 Patientinnen einschließenden Kohortenstudie, ergaben neue Erkenntnisse. Grodstein et al. fanden keine generelle Assoziation zwischen Hormoneinnahme und Kolonadenomrisiko (RR 0,91; KI: 0,77-1,08). Wenn zwischen kleinen (< 1 cm) und großen (> 1 cm) kolorektalen Adenomen unterschieden wurde, hatten Frauen, die aktuell Hormone einnahmen, ein erniedrigtes relatives Risiko von 0,74 (RR 0,74; 95 % KI: 0,55-0,99) ein großes Adenom zu entwickeln. Eine längere Dauer der Hormontherapieeinnahme veränderte dies nicht.<sup>101</sup> Die Entartungstendenz eines Adenoms ist von Größe und histologischem Typ abhängig. Die Größe des Adenoms bestimmt die Entartungstendenz erheblich. Diese beträgt bei Adenomen bis 1 cm 0-5 %, bei Adenomen bis 2 cm 10 %, bei Adenomen größer 4 cm 75 %.<sup>102</sup> Außerdem besteht eine Abhängigkeit vom histologischer Typ. Ein großes, insbesondere villöses (15-30 % Entartungstendenz), tubulovillöses oder tubuläres (5-10 %

<sup>95</sup> Jacobson JS, 1995, S.513-518.

<sup>96</sup> Potter J.D., 1996, S. 779

<sup>97</sup> Potter J.D., 1996, S. 779

<sup>98</sup> Peipins L., 1997, S. 671

<sup>99</sup> Chen M.J., 1998, S. 227

<sup>100</sup> Calle E.E. 1997, S. 127

<sup>101</sup> Grodstein F., 1998, S. 705

<sup>102</sup> Müller M., 2004/2005, S.180

Entartungstendenz) Adenom erhöht das Entartungsrisiko. Die Nurses' Health Study stellte zudem insgesamt ein deutlich erniedrigtes Risiko von 0,65 (RR 0,65; 95 % KI: 0,50-0,83) für Frauen unter Hormontherapie an Kolonkarzinom zu erkranken fest. Dieser Schutz verschwand etwa 5 Jahre nach Beendigung der Einnahme.<sup>103</sup>

K. Woodson evaluierte 2001 die Daten der Patientinnen, die am „Polyp Prevention Trial“ teilgenommen hatten, bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Hormontherapie und dem Wiederauftreten von Kolonpolypen nach bereits durchgeführter Entfernung eines Polypen. Dabei konnte kein Zusammenhang zwischen Hormontherapie und allgemeinen Wiederauftreten von Polypen gezeigt werden. Hormontherapie-Einnahme war hier jedoch mit einer Risikoreduktion für das Wiederauftreten eines distalen Kolonadenoms (OR 0,56; 95% KI: 0,32-100) und mit einem (statistisch nicht signifikant) erhöhten (!) Risiko für das Auftreten von proximalen Adenomen assoziiert.<sup>104</sup>

Ausgehend von der Adenom-Karzinom-Sequenz als Risikofaktor für das Entstehen eines Kolonkarzinoms bei HNPCC-Patientinnen, könnten die Ergebnisse von Woodson et al., die in dem vorliegenden Pilotprojekt (n = 13) als Tendenz gezeigte (aufgrund zu geringer Fallzahlen statistisch jedoch nicht signifikante) für HNPCC-Patientinnen bestehende Risikoerhöhung durch Hormontherapie für das frühere Erkrankungsalter an Kolonkarzinom möglicherweise bestätigen, da bei HNPCC-Patientinnen vor allem Adenome und Karzinome des proximalen Kolon auftreten.<sup>105</sup>

Auch bei HNPCC-Patientinnen entstehen die kolorektalen Karzinome in der Regel aus zunächst gutartigen Polypen (Adenom-Karzinom-Sequenz). Verglichen mit Patienten mit sporadischen Karzinomen entstehen bei HNPCC-Patienten die Adenome allerdings früher und häufiger.<sup>106</sup> Nach A. Schallhorn finden sich bei 30 % der HNPCC-Patienten Adenome. 20 % der Indexpatienten haben multiple Adenome, aber selten finden sich mehr als fünf. Vorzugsweise handelt es sich dabei um tubuläre Adenome des rechten (= proximalen) Kolon.<sup>107</sup> Nach Muller et al. zeigen die Adenome bei HNPCC-Patienten sogar eine akzellertierte Adenom-Karzinom-Sequenz<sup>108</sup> d.h. die Progression zum Tumor erfolgt wesentlich schneller und aggressiver.<sup>109</sup>

Seit 2005 gibt es auch in Deutschland eine große Kohortenstudie mit 5.000 Frauen am deutschen Zentrum für Altersforschung (DFZA) der Universität Heidelberg, um die Auswirkung von Hormontherapie auf die Entstehung kolorektaler Adenome und Karzinome zu untersuchen. Allerdings beschränkt sich auch diese Studie auf sporadische Adenome und

---

<sup>103</sup> Grodstein F., 1998, S.705

<sup>104</sup> Woodson K., 2001, S. 1799

<sup>105</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 242

<sup>106</sup> Vogelsang H., Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 6

<sup>107</sup> Schallhorn A., 2006, S. 125

<sup>108</sup> Muller A., 2006, S. 632

<sup>109</sup> Vogelsang H., Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 6

Karzinome.<sup>110</sup> Patientinnen mit erblichem Darmkrebs werden nicht berücksichtigt. Ergebnisse sind derzeit noch nicht publiziert.

Bei einer Weiterführung des vorliegenden Pilotprojektes bei allen Patientinnen des Verbundprojektes könnte auch die Inzidenz von Adenomen des Kolons, als Vorstufe zum Kolonkarzinom, bei HNPCC-Patientinnen mit und ohne Hormontherapie untersucht werden (siehe Ziffer 5.5). Dies erscheint mit wenig zusätzlichem Aufwand durchführbar, da die im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ registrierten Patientinnen regelmäßig koloskopiert werden, um Adenome und Karzinome frühzeitig zu entdecken.

### **5.1.1.2 Molekulare Mechanismen in der Karzinogenese von Kolonkarzinomen**

Um den Einfluss einer Hormontherapie in den Wechseljahren auf die Entstehung von Kolonkarzinomen bei HNPCC-Patientinnen genauer zu charakterisieren, werden zuerst die bisher bekannten molekularen Mechanismen in der Karzinogenese von sporadischen Kolonkarzinomen dargestellt. Anschließend werden die molekularen Mechanismen in der Karzinogenese bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom erläutert und der Einfluss von Östrogenen und Gestagenen auf diese Mechanismen erläutert. Dabei wird besonders auf möglichen Erklärungen für den unerwartet negativen Effekt der Hormontherapie bei den Patientinnen des Pilotprojektes eingegangen. Dabei bleibt allerdings zu bemerken, dass dieses Ergebnis bei n = 13 lediglich als statistisch nicht signifikanter Trend zu werten ist.

Karzinogenese bei sporadischen kolorektalen Karzinomen: 1990 ordneten Fearon und Vogelstein erstmals Mutationen verschiedener Gene einzelnen histologischen Entwicklungsstufen der kolorektalen Karzinogenese zu.<sup>111</sup> Als Modellerkrankungen hat die Erforschung der beiden hereditären Kolonkarzinomsyndrome FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) und HNPCC (hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom) entscheidend zum Verständnis des sporadischen kolorektalen Karzinoms beigetragen. In der Genese des sporadischen kolorektalen Karzinoms wird so heute im Wesentlichen der Weg der chromosomalen Instabilität (CIN) vom Weg der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) unterschieden.<sup>112</sup>

CIN findet sich bei etwa 85 % aller kolorektalen Karzinome. Diesen Tumoren liegt (wie der FAP) meist als erstem Schritt der Karzinogenese meist eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens APC zu Grunde. Bei einem weiteren Großteil dieser Patienten findet sich eine aktivierende Mutation des beta-Catenin. In der Folge kommt es zu einer Aktivierung von K-Ras und zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wie p53.

MSI-Tumore kommen nur in 15 % aller sporadischen kolorektalen Karzinome vor. Ihnen liegt wie den HNPCC-Tumoren ein DNA-Reparaturdefekt zugrunde. Bei HNPCC-

---

<sup>110</sup> Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2005, S. 1-2

<sup>111</sup> Fearon E., 1990, S. 759-767

<sup>112</sup> Schallhorn A., 2006, S. 118

Patientinnen besteht, im Gegensatz zu Patientinnen mit sporadischen MSI-Tumoren, eine angeborene Mutation der DNA-Reparaturgene (Kapitel 1.7.4).<sup>113</sup>

### **5.1.1.3 Zusammenhang zwischen Mikrosatelliteninstabilität bei Kolonkarzinom und Hormontherapie in der Postmenopause**

Da die über Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesene Instabilität der DNA (durch Mutationen in DNA-Reparaturgenen) einen zentralen Mechanismus bei HNPCC-assoziierten Kolonkarzinomen spielt, stellt sich die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Mikrosatelliteninstabilität und Hormontherapie.

Es gibt geschlechterspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bei Kolonkarzinomen. M. Slattery beobachtete in einer Fall-Kontroll-Studie mit 1.836 Fällen von MSI-positiven Kolonkarzinomen und 2.410 Kontrollen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Reproduktionsanamnese, Hormonmedikation, Alter, Geschlecht und Mikrosatelliteninstabilität.<sup>114</sup> Frauen haben in jüngeren Jahren weniger MSI-positive Tumoren als Männer und in höherem Alter mehr MSI-positive Tumore als Männer gleichen (höheren) Alters. Eine Auswertung der allgemeinen reproduktiven Faktoren ergab, dass Frauen, die jemals schwanger waren, im Vergleich zu Frauen, die niemals schwanger waren, nur das halbe Risiko für MSI-positive Tumoren hatten. Die Gesamtanzahl ovulatorischer Monate war mit erhöhtem Risiko für MSI-positive Kolonkarzinome assoziiert. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva ging mit einer Risikoreduktion für MSI-positive Kolonkarzinome einher. Aktuelle Hormontherapie-Einnahme war ebenfalls mit einer Risikoreduktion für MSI-positive Kolonkarzinome verbunden (OR 0,8; 95 % KI: 0,5-1,4). Jedoch hatten Frauen, die früher Hormone eingenommen hatten, ein erhöhtes Risiko für MSI-positive Tumore (OR 1,8; 95 % KI: 1,1-3,0). Fettleibigkeit und Bewegungsmangel erhöhte bei Männern sowohl die Anzahl MSI-positiver, als auch MSI-negativer Tumore, bei Frauen nur die MSI-negativen. Adipöse Frauen haben durch die im Fettgewebe stattfindende Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen höhere Östrogenspiegel als schlanke Frauen. Diese Daten legen nahe, dass Östrogenexposition Frauen vor Mikrosatelliteninstabilität schützt, wohingegen der Östrogenmangel in der Postmenopause das Risiko für mikrosatelliteninstabile Tumore erhöht. Hormontherapie nach der Menopause könnte möglicherweise ältere Frauen schützen.<sup>115</sup>

Da eines der charakteristischen Merkmale von HNPCC in einer hohen Rate von mikrosatelliteninstabilen Tumoren liegt, bei Amsterdam-positiven Patienten sogar bei 70-80 % aller Fälle,<sup>116</sup> war es für uns nahe liegend anzunehmen, dass genau diese Patientinnen von einer Hormontherapie nach der Menopause profitieren könnten.

Leider zeigten die im Pilotprojekt erhobenen Daten eher einen Trend in die gegenteilige Richtung. Die erfassten Patientinnen mit HNPCC-Syndrom, die Hormone eingenommen

---

<sup>113</sup> Schallhorn A., 2006, S. 118

<sup>114</sup> Slattery M.L., 2001, S. 126

<sup>115</sup> Slattery M.L., 2001, S. 126

<sup>116</sup> Vogelsang H., 2001, S. 17; Möslein G., 2003, S. 6 ff.

hatten, erkrankten durchschnittlich sogar 1,5 Jahre früher als die Patientinnen, die keine Hormone eingenommen hatten. Dies könnte, bei für ein repräsentatives Ergebnis viel zu geringen Fallzahlen (n=13), auch zufällig sein. Es sollte daher die Studie fortgeführt und weitere aussagekräftige Daten gesammelt werden.

Was sich in der Studie von M. Slattery jedoch ebenfalls zeigte, war, dass Frauen, die früher für weniger als 5 Jahre und im Alter jünger als 60 Jahre Hormone eingenommen haben und aktuell keine Hormone einnehmen, eher ein erhöhtes Risiko für MSI-positive Tumoren haben.<sup>117</sup>

In unserem Pilotprojekt konnten keine genauen Daten zu den zeitlichen Zusammenhängen zwischen der Anwendung von Hormontherapie und dem Auftreten des Kolonkarzinoms erfasst werden, da die meisten Patientinnen sich aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht mehr genau erinnern konnten. Möglicherweise waren bei der Mehrzahl der teilnehmenden Patientinnen die bei M. Slattery gezeigten Voraussetzungen (< 5 Jahre und im Alter < 60 Jahren Hormone eingenommen) für ein erhöhtes Risiko erfüllt. Bei einer Fortsetzung der Studie müsste also der zeitliche Zusammenhang zwischen Beginn und Ende der Hormoneinnahme und Ersterkrankung an Kolonkarzinom noch genauer erfasst werden.

Zwischen Pilleneinnahme und Reproduktionsanamnese (im Pilotprojekt erhoben als Anzahl der Kinder) und dem Ersterkrankungsalter an mikrosatelliteninstabilem Kolonkarzinom ergab sich im Pilotprojekt kein Zusammenhang.

#### **5.1.1.4 Theorien über die molekulare Mechanismen des Einflusses von Östrogenen auf die Entstehung von Kolonkarzinomen**

Wie bisher aus großen Studien bekannt, reduziert Hormontherapie in den Wechseljahren und in der Postmenopause das allgemeine Risiko, an Kolonkarzinom zu erkranken. Die genauen Wirkmechanismen des Einflusses von Östrogenen und möglicherweise auch Gestagenen auf die Karzinogenese beim Kolonkarzinom sind jedoch noch weitgehend unklar. Mehrere Punkte sind aktuell als mögliche Einflussmechanismen Gegenstand der Forschung:

(a) veränderte Zusammensetzung der Gallensäuren unter Hormontherapie, (b) Veränderungen der Biologie und der Verteilung der Östrogenrezeptoren an Kolon- und Kolonkarzinomzellen, (c) Methylierung und damit Inaktivierung der Östrogenrezeptorgene im Kolonkarzinomgewebe, (d) Veränderungen des IGF-1 Serumspiegels und (e) Veränderungen des Vitamin-D-Rezeptorgens durch Östrogene. Diese Theorien werden nachfolgend kurz dargestellt. Auf eine detailliertere Darstellung wird bewusst verzichtet, da für keine der Theorien bislang stichhaltige weiterführende Belege existieren, die den genauen Wirkmechanismus beschreiben. Auch sind die, jeweils durch einzelne experimentelle Studien belegten, Hypothesen jeweils sehr verschieden und eine logische Zusammenführung der Hypothesen ist bisher nicht gelungen.

---

<sup>117</sup> Slattery M.L., 2001, S. 128

Eine der ersten möglichen Erklärungen für die Risikoreduktion für Kolonkarzinome unter Hormontherapie wird nach „The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine“ in der erstmals 1985 von McMichael festgestellten, erniedrigten Konzentration der Gallensäuren unter Hormontherapie,<sup>118 119</sup> und damit verbundenen verringerten chronischen Irritation der Kolonmukosa gesehen.<sup>120</sup> Die genaue Veränderung der Zusammensetzung der Gallensäuren unter Hormontherapie ist bisher nicht bekannt, so dass diese Hypothese derzeit eher in den Hintergrund gerückt ist.<sup>121</sup>

In einigen experimentellen Versuchsreihen und Studien wurde seit der Veröffentlichung der ersten Daten, die eine Reduktion des Kolonkarzinomrisikos unter Hormontherapie zeigten, versucht Östrogenrezeptoren in gesunder Kolonmukosa und in Kolonkarzinomzellen zu identifizieren und ihre Funktion zu charakterisieren. Seither wurden Östrogenrezeptoren in normalen und neoplastischen Kolonzellen identifiziert.<sup>122</sup> Der vorherrschende Östrogenrezeptortyp im Kolon ist der Östrogenrezeptor- $\beta$  (ER $\beta$ ). Aktuelle Studien haben gezeigt, dass dieser Rezeptorsubtyp in Kolonkarzinomen bei Frauen signifikant erniedrigt ist.<sup>123</sup> Jassam et al. konnten eine Korrelation zwischen dem Verlust der Expression von ER $\beta$  und höherem Tumorstadium nach Dukes nachweisen.<sup>124</sup> Östrogene hemmen nach Loinitier et al. das Wachstum von Kolonkarzinomzellen in vitro.<sup>125</sup> Martinet et al. fanden, dass die Überexpression von ER $\beta$  in menschlichen Kolonkarzinomzellen die Zellproliferation hemmt und die Zelladhäsion fördert. Wohingegen der Verlust der ER $\beta$ -Expression eines der an der Entstehung oder Progression eines Kolonkarzinoms beteiligten Ereignisse sein könnte.<sup>126</sup>

Eine weitere Theorie über den Einfluss von Östrogenen auf die Entstehung von Kolonkarzinomen besteht in der verminderten Methylierung von DNA unter Östrogeneinfluss. Es konnte 1994 durch Issa et al. gezeigt werden dass das Östrogenrezeptorgen im Kolonkarzinomgewebe in 90 % methyliert ist. Die Methylierung von DNA ist gleichbedeutend mit „gene silencing“, gefolgt von der Inaktivierung von einigen weiteren Genen in der weiteren Abfolge. Mit der Methylierung assoziierte Inaktivierung des Östrogenrezeptor Gens in der alternden Kolonmukosa könnte einer der ersten Schritte in der Karzinogenese des Kolonkarzinoms sein. In vitro reduzieren Östrogene die Östrogenrezeptor Methylierung und hemmen so die Zellproliferation.<sup>127</sup>

Eine weitere Theorie schreibt den Einflussmechanismus von Östrogenen auf die Kolonkarzinomentstehung dem unter Hormontherapie reduzierten Serumspiegel von Insulin-

---

<sup>118</sup> The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004, S. 237-238.

<sup>119</sup> McMichael A., 1985, S. 185-191

<sup>120</sup> Gambacchiani M., 2003, S. 143

<sup>121</sup> Al-Azzawi F., 2002, S. 4

<sup>122</sup> Fernandez E., 2003, S. 409

<sup>123</sup> The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004, S. 237-238.

<sup>124</sup> Jassam N., 2005, S 17-21

<sup>125</sup> Loinitier P., 1992, S. 1327

<sup>126</sup> Marinetti V., 2005, S. 455

<sup>127</sup> Issa J., 1994, S. 536



Like-Growth-Factor-I (IGF-I),<sup>128 129 130 131</sup> einem Mitogen das eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von Kolon- und anderen Karzinomen, spielt zu.<sup>132</sup> Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass IGF-I-positiv mit dem Kolonkarzinomrisiko assoziiert ist und experimentelle Studien haben gezeigt, dass IGF-I mitogene und apoptosehemmende Eigenschaften auf Kolonkarzinomzellen hat. Möglicherweise ist der IGF-I-Serumspiegel einer der Einflussfaktoren, durch den sich Umweltfaktoren (wie Ernährung, etc.) auf das Krebsrisiko mittelbar auswirken.<sup>133</sup> Zudem ist die Inzidenz von großen oder tubulovillösen/villösen Adenomen im Sinne von Kolonkarzinomvorstufen mit erhöhten Serum IGF-I Serum -Spiegeln und niedrigen IGFBP-3 Serum-Spiegeln assoziiert.<sup>134</sup>

Darüber hinaus konnte durch Smirnoff et al. gezeigt werden, dass Östrogen die Expression des Vitamin-D-Rezeptors (VD-R) in einigen Geweben erhöht.<sup>135</sup> 1,25-Dihydroxyvitamin D und einige Analoga sind bekannte, auch in Kolonzellen antineoplastisch wirksame Substanzen.<sup>136 137</sup> Nach Al-Azzawi et al. wird durch Östrogene auch die Methylierung des Vitamin-D-Rezeptorgens verhindert, das durch die Methylierung inaktiviert und so funktionsunfähig würde.<sup>138</sup>

Zukünftige Studien- und Forschungsergebnisse über die Mechanismen, durch welche Östrogene (mit oder ohne Progesteron) die Entstehung von Kolonkarzinomen beeinflussen, sind wünschenswert, um möglicherweise den protektiven Effekt der Östrogene präventiv und eventuell sogar therapeutisch einzusetzen, und bleiben abzuwarten. Vor allem über den Einfluss von Progesteron ist bisher wenig bekannt.<sup>139</sup> Bisläng gibt es nur eine veröffentlichte experimentelle Studie von M. Slattery, in der das Vorhandensein von Progesteronrezeptoren in Kolonkarzinomzellen untersucht wurde. Von 156 untersuchten Tumoren war lediglich ein einziger Progesteronrezeptor-positiv.<sup>140</sup>

Bisher existieren keine Studien zu Hormonrezeptoren an Kolonkarzinomzellen bei HNPCC-Patientinnen. Auch hier bestünde im Rahmen des Verbundprojektes die Möglichkeit, eine entsprechende experimentelle Studie durchzuführen. Es könnten zum Beispiel nach Operation die histologischen Präparate nach ihrem Rezeptorbesatz untersucht werden und mit dem Rezeptorbestatz bei sporadischen Tumoren verglichen werden. Dies ist vor allem dann sinnvoll, falls sich die Ergebnisse des Pilotprojektes, dass Frauen mit HNPCC-Syndrom unter

---

<sup>128</sup> Grodman-Gruen D., 1996, S. 4268

<sup>129</sup> Campagnoli C., 1998, S. 259-266

<sup>130</sup> Vestergard P., 1999, S. 2286-2290

<sup>131</sup> Kam GY., 2000, S. 1918-1922

<sup>132</sup> Fernandez E., 2003, S. 409

<sup>133</sup> Sandhu M.S., 2002, S. 972-980

<sup>134</sup> Giovannucci E., 2000, S. 345

<sup>135</sup> Smirnoff P., 1999, S. 255-264

<sup>136</sup> Smirnoff P., 1999, S. 255-264

<sup>137</sup> Gambacchiani M., 2003, S. 142

<sup>138</sup> Al-Azzawi F., 2002, S. 10

<sup>139</sup> Al-Azzawi F., 2002, S. 11

<sup>140</sup> Slattery M., 2000, S. 364

Hormontherapie eher an Kolonkarzinomen erkranken, bestätigen, da dann nach Unterschieden in der Hormonwirkungsweise zwischen HNPCC-Tumoren und sporadischen Tumoren gesucht werden müsste.

### **5.1.1.5 Einfluss von Östrogenen auf „DNA-mismatch-repair-Gene“**

Wie oben erwähnt, existieren bisher keine Studien zu Hormonrezeptoren an Kolonkarzinomzellen bei HNPCC-Patientinnen. Es gibt allerdings eine neue Studie von Wada-Hiraike, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Östrogenen und „DNA-mismatch-repair-Genen“ befasst. Wie oben unter Ziffer 5.1.1.3 beschrieben, spielen die so genannten „DNA-mismatch-repair-Gene“ eine zentrale Rolle beim HNPCC-Syndrom. „DNA-mismatch-repair-Gene“, die für so genannte „mismatch-repair-Enzyme“ kodieren, sind Schlüsselregulatoren in der Eliminierung von, bei der Zellteilung entstandenen, falschen Basenpaarungen. Bei HNPCC-Patientinnen besteht eine vererbte Mutation dieser Gene, die im Endeffekt zur Entstehung von Tumoren führt.<sup>141</sup> hMSH2 ist eines der bisher bekannten „DNA-mismatch-repair-Gen“, das für „DNA-mismatch-repair-Enzyme“ kodiert und bei HNPCC-Patienten häufig mutiert ist. In einer Studie von Wada-Hiraike wurde die Interaktion zwischen ER-alpha/beta und hMSH2 untersucht. Die Ergebnisse legen nahe, dass hMSH2 eine wichtige Rolle als Koaktivator der ER-alpha abhängigen Genexpression spielt. hMSH2 potenzierte die Funktion des ligandenaktivierten ER-alpha, aber nicht die des ER-beta. ER-beta interagiert ligandenunabhängig mit hMSH2. Wada-Hiraike konnte damit zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Östrogenrezeptoren und „DNA-mismatch-repair-Genen“ besteht. Er spricht den Östrogenrezeptoren sogar eine funktionale Rolle im „DNA-mismatch-repair-System“ zu,<sup>142</sup> wobei deren genaue Funktion und die genaue Art der Interaktion noch in weiteren Studien zu untersuchen sein wird.

## **5.2 Weitere Einflussgrößen für die Entstehung eines Kolonkarzinoms**

Die Hauptfragestellung im vorliegenden Pilotprojekt bestand darin, ob das Alter bei Ersterkrankung an Kolonkarzinom bei HNPCC-Patientinnen durch Hormontherapie modifiziert wird. Um sicherzustellen, dass unser Ergebnis auch wirklich auf den Einfluss der Hormontherapie zurückzuführen ist und nicht durch andere, das Ergebnis verfälschende Einflussfaktoren auf die Entstehung von Kolonkarzinomen, wurde auch der Einfluss von weiteren bekannten Risikofaktoren untersucht. So sollte möglichst ausgeschlossen werden, dass der von uns beobachtete Trend auf andere Gründe als die Hormoneinnahme zurückzuführen ist (siehe Ziffer 5.2.2 „Healthy User Bias“). Außerdem sollte untersucht werden, ob die für das sporadische Kolonkarzinom bekannten Risikofaktoren sich bei HNPCC-Patientinnen auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom auswirken (siehe Ziffer 5.2.1 „Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms“).

Einen speziellen Einflussfaktor auf das Kolonkarzinomrisiko stellt Adipositas dar, da diese bei postmenopausalen Frauen durch die Umwandlung von Androgenen in Östrogene im

---

<sup>141</sup> Vogelsang H., 2001, S. 17; Möslein G., 2003, S. 6 ff.

<sup>142</sup> Wada-Hiraike O., 2005, S. 2286-2291

Fettgewebe die endogenen Hormonspiegel („Adipositas als Quelle endogener Östrogene bei postmenopausalen Frauen“) erhöht.

### 5.2.1 Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Kolonkarzinoms sind außer Adenomen des Kolons (siehe Ziffer 5.1.1.1), familiäre Vorbelastung und erblichen Tumorsyndromen wie HNPCC oder FAP noch einige weitere Risikofaktoren bekannt.<sup>143</sup>

Dazu zählen entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn. Bei den Patientinnen des Pilotprojekts hatte keine eine entzündliche Darmerkrankung als Begleiterkrankung angegeben. Bei einer Fortsetzung der Studie wäre eine entsprechende gezielte Frage zu ergänzen, um die Sicherheit der Anamnese noch zu erhöhen.

Fehlende körperliche Aktivität stellt ebenfalls einen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms dar.<sup>144</sup> Im vorliegenden Pilotprojekt erkrankten Frauen, die sich als körperlich aktiv einschätzten, im Mittel mit 59,0 Jahren, Frauen die nicht körperlich aktiv waren erkrankten im Mittel mit 60,13 Jahren, also 1,13 Jahre später. Dies widerspricht folglich dem erwarteten Trend. Die Fallzahl der Pilotstudie war allerdings auch diesbezüglich (mit n = 13) zu klein für statistisch signifikante Aussagen und die geforderte Mindestintensität der körperlichen Aktivität wurde nicht genau definiert. Es bleibt abzuwarten, ob sich der festgestellte Trend bei größeren Fallzahlen bestätigen lässt.

Schützend ist, nach dem Manual des Tumorzentrums München, eine Ernährung die reich an Ballaststoffen (30 g/Tag) sowie Gemüse und Obst ist. Eventuell wirken auch Folsäure und Kalzium protektiv.<sup>145</sup> Im Pilotprojekt wurde bisher das Thema Ernährung - bis auf die Frage nach dem Konsum von rotem Fleisch - nicht mit erfragt. Auch hier müssten zukünftig Ergänzungen im Fragebogen gemacht werden.

Weitere Risikofaktoren stellen fettreiche Ernährung,<sup>146</sup> rotes Fleisch und hoher Alkoholkonsum dar.

Auch Adipositas ist mit einem erhöhten Risiko verbunden.<sup>147</sup>

Die Ergebnisse der Pilotstudie (n = 13) bestätigen den Trend, dass sich rotes Fleisch negativ auswirkt. Frauen, die regelmäßig rotes Fleisch verzehren, erkrankten im Pilotprojekt durchschnittlich 1,25 Jahre früher als Frauen die kein oder wenig rotes Fleisch essen. Informationen zu fettreicher Ernährung und Alkoholkonsum müssten im Fragebogen noch gezielt erfragt werden.

---

<sup>143</sup> Schallhorn A., 2006, S. 121

<sup>144</sup> Müller M., 2004/2005, S.182

<sup>145</sup> Schallhorn A., 2006, S. 121

<sup>146</sup> Müller M, 2004/2005, S.182

<sup>147</sup> Schallhorn A., 2006, S. 121

## 5.2.2 „Healthy User Bias“ und „Screening Bias“

Zum Teil wird in der Literatur vermutet, dass die Reduktion des Risikos unter Hormontherapie an Kolonkarzinom zu erkranken, keine wirkliche Korrelation darstellt, sondern lediglich auf den so genannten „Healthy User Bias“ und/oder den so genannten „Screening Bias“ zurückzuführen ist.<sup>148</sup>

### 5.2.2.1 „Healthy User Bias“

Der „Healthy User Bias“ beschreibt eine Abweichung, die die Validität klinischer Studien bei denen verschiedene Therapiestrategien verglichen werden, herabsetzt. Damit ist gemeint, dass ein Ergebnis entsteht, das nicht durch die untersuchte Therapie begründet ist, sondern durch die Tatsache, dass die eine Patientengruppe generell gesünder lebt als die andere und somit deren Testergebnisse positiver ausfallen.<sup>149</sup>

Mit dem Ausdruck „Healthy User Bias“ wird im Zusammenhang mit Kolonkarzinom und Hormontherapie die Vermutung umschrieben, dass Frauen, die Hormontherapie anwenden, insgesamt gesünder leben und deshalb - unabhängig von der Hormoneinnahme - weniger an Kolonkarzinom erkranken als Frauen ohne Hormontherapie.

Es wurde angenommen, dass Frauen mit Hormontherapie insgesamt körper- und gesundheitsbewusster sind und Risikofaktoren wie fettreiche Ernährung, Rauchen, Alkoholabusus, etc. vermeiden. Diese Vermutungen wurden durch Kampmann und Kollegen in einer Multicenter Fall-Kontroll-Studie (894 Fälle und 1,120 Kontrollen) untersucht und konnten nicht bestätigt werden. Im Lebensstil und den Ernährungsgewohnheiten der Frauen mit und ohne Hormontherapie fanden sich keine wesentlichen Unterschiede. Frauen unter Hormontherapie hatten sogar häufiger geraucht und konsumierten mehr Alkohol als Frauen ohne Hormontherapie.<sup>150</sup>

### 5.2.2.2 „Screening Bias“

Unter „Screening Bias“ versteht man die Vermutung, dass sich Patientinnen unter Hormontherapie engmaschiger in ärztlicher Betreuung befinden (beispielsweise um sich ihre Rezepte erneuern zu lassen) und dadurch regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen, als Frauen ohne Hormontherapie.<sup>151</sup> Regelmäßige Koloskopien sind beispielsweise die effektivste, bekannte Möglichkeit - völlig unabhängig von Hormontherapie - Kolonkarzinome zu verhindern, indem diese bereits im Stadium von Adenomen erkannt und entfernt werden können.<sup>152</sup>

---

<sup>148</sup> Kampman E., 1997, S. 156

<sup>149</sup> Wikipedia, 2008

<sup>150</sup> Kampman E., 1997, S. 156

<sup>151</sup> Kampman E., 1997, S. 156

<sup>152</sup> Schalhorn A., 2006, S. 121

Deshalb analysierten Kampmann und Kollegen in ihrer Multicenter Fall-Kontroll-Studie (894 Fälle und 1,120 Kontrollen) zusätzlich zu den Lebensgewohnheiten der Frauen noch die Anzahl der durchgeführten Screening-Koloskopien bei Frauen mit und ohne Hormontherapie. Es konnte auch hier kein wesentlicher Unterschied im Vorsorgeverhalten der Frauen mit und ohne Hormontherapie gezeigt werden.<sup>153</sup> Die unter Ziffer 5.1.1.1 (Kapitel: Hormontherapie und Kolonadenome) genannten Studien zeigen zudem, dass Kolonadenome bei Hormontherapie-Anwenderinnen insgesamt seltener auftreten. So dass die Hormontherapie einen direkten Einfluss auf die Entstehung der Karzinomvorstufen zu haben scheint, die ja vom Screening unabhängig sind.

Auch in der Auswertung der Nurses' Health Study von J. Chan bezüglich der Mortalität an Kolonkarzinom wurde der „Healthy User Bias“ diskutiert. Hierbei wurden, zusätzlich zu den oben genannten, noch weitere Aspekte betrachtet, die möglicherweise Einfluss auf die erniedrigte Mortalitätsrate bei Patientinnen unter Hormontherapie haben könnten. Es besteht zum einen die Möglichkeit, dass Frauen mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom Symptome entwickelt haben könnten, die zum Abbruch einer bestehenden Hormontherapie geführt haben.<sup>154</sup> Dies würde dazu führen, dass Frauen in einem früheren Tumorstadium, also mit besserer Prognose in der Statistik daher unter „current users“ und Frauen mit fortgeschrittenem Tumor und daher eher schlechterer Prognose eher unter „past users“ geführt würden. Um dies zu überprüfen wurde die Statistik der Nurses' Health Study anhand der Daten zu Hormoneinnahme vor der Ersterkrankung an Kolonkarzinom ausgewertet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den bekannten Ergebnissen, dass Frauen unter Hormontherapie eine geringere Mortalität an Kolonkarzinom aufweisen.

Des weiteren wurde von J. Chan auch die Tatsache untersucht, ob Frauen mit Hormontherapie regelmäßiger Screening-Maßnahmen wahrnehmen als Frauen ohne Hormontherapie. Bei Frauen die keine Vorsorgekoloskopien durchführen ließen, wurden Karzinome durchschnittlich in einem höheren Tumorstadium erkannt. Deshalb wurden die Daten nach Tumorstadium und Screening-Koloskopien angeglichen. Auch dies veränderte die oben genannten Ergebnisse, dass Frauen unter Hormontherapie eine geringere Mortalität an Kolonkarzinom aufweisen, nicht.<sup>155</sup>

Auch in der Auswertung der WHI-Studie durch R. Chlebowski zeigte sich, dass sich die beiden Vergleichsgruppen von Patientinnen mit und ohne Hormontherapie hinsichtlich der Frequenz der rektalen Untersuchungen, der Untersuchung des Stuhls auf Blut „Faecal-Occult-Blood-Test“ (FOB-Test) und der regelmäßigen Sigmoideoskopie/Koloskopie, nicht unterschieden.<sup>156</sup>

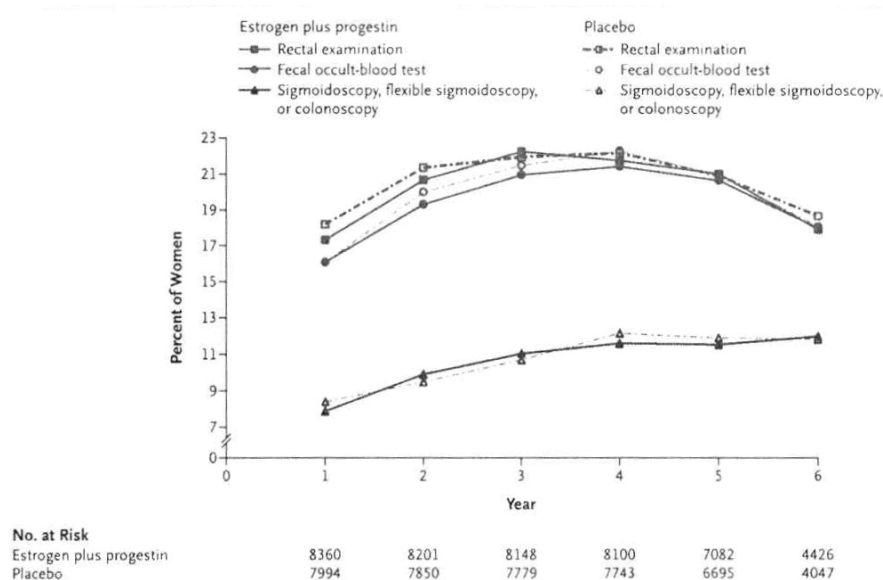
---

<sup>153</sup> Kampman E., 1997, S. 156

<sup>154</sup> Chan J., 2006, S. 5683

<sup>155</sup> Chan J., 2006, S. 5683

<sup>156</sup> Chlebowski R., 2004, S. 997



**Abbildung 15:** Anzahl der Darmuntersuchungen nach Behandlungsgruppe (WHI-Studie)

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in weiteren Studien, so dass ein entsprechender „Screening-Bias“, mit deutlichen Auswirkungen auf die bisher zum Thema Kolonkarzinom und Hormontherapie vorliegenden Studienergebnisse, eher unwahrscheinlich erscheint.

### 5.2.2.3 „Healthy User Bias“ im Pilotprojekt

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv wurden die wichtigsten, das Kolonkarzinomrisiko beeinflussenden Risikofaktoren wie Body-Mass-Index (BMI), Rauchen, körperliche Aktivität und Ernährung<sup>157</sup> mit erfasst, um einen „Healthy User Bias“ weitgehend auszuschließen.

Ein hoher BMI gilt als Risikofaktor für kolorektale Karzinome.<sup>158 159</sup> Das Risiko variiert jedoch nach Alter und Geschlecht (siehe Ziffer 5.2.3). In dem Kollektiv der vorliegenden Pilotstudie war der BMI unter den Patientinnen mit und ohne Hormontherapie jedoch gleichmäßig verteilt. Auch das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom variierte nicht nach dem BMI.

Auch mangelnde körperliche Aktivität stellt einen bekannten Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms dar.<sup>160 161</sup> B. Carlton konnte in einer großen, prospektiven Kohortenstudie in den USA zeigen, dass dieser Zusammenhang vor allem für Männer gilt. In der Studie von B. Carlton ließ sich für Frauen keine Assoziation zwischen mangelnder körperlicher Aktivität und erhöhtem Kolonkarzinomrisiko nachweisen.<sup>162</sup>

<sup>157</sup> Schalhorn A., 2006, S. 121

<sup>158</sup> Friedenreich C., 2006, S. 2398

<sup>159</sup> Schalhorn A., 2006, S. 121

<sup>160</sup> Friedenreich c., 2006, S. 2398

<sup>161</sup> Schalhorn A., 2006, S. 121

<sup>162</sup> Calton B., 2006, S. 385

Im Patientinnenkollektiv der hier vorgestellten Studie stellte sich dies nochmals anders dar. Frauen, die angaben körperlich aktiv zu sein (n = 5), erkrankten im Mittel mit 59,0 Jahren bzw. im Median mit 59,0 Jahren. Frauen, die nicht körperlich aktiv waren (n = 8), erkrankten im Mittel mit 60,13 Jahren bzw. im Median mit 60,5 Jahren, also 1,13 Jahre bzw. 1,5 Jahre später. Die Fallzahl ist aber auch hier zu klein, um statistisch signifikante Aussagen treffen zu können. Von den Frauen, die Hormone einnahmen (n = 8), waren 13 % körperlich aktiv, von den Patientinnen ohne Hormoneinnahme (n = 5) 40 %. Insgesamt gaben die meisten Patientinnen an, selten körperlich aktiv zu sein.

Der regelmäßige Verzehr von rotem Fleisch erhöht nach einer Metaanalyse von S. Larsson das Kolonkarzinomrisiko.<sup>163</sup> Auch im Kollektiv des Pilotprojektes erkrankten Patientinnen, die angaben, regelmäßig rotes Fleisch zu essen (n = 9), durchschnittlich 1,25 Jahre früher an Kolonkarzinomen als Frauen, die selten rotes Fleisch essen (n = 4). Somit bestätigt sich der aus großen Studien bekannte Trend, dass Frauen die regelmäßig rotes Fleisch verzehren, eher an Kolonkarzinom erkranken, als Frauen, die dies nicht tun. Allerdings sind die Zahlen auch hier viel zu gering, um statistisch signifikante Aussagen zu treffen.

Insgesamt aßen von den Patientinnen, die Hormone eingenommen hatten 37 % rotes Fleisch und von den Patientinnen ohne Hormoneinnahme 40 %. Die beiden Gruppen unterschieden sich also diesbezüglich nicht wesentlich.

Geraucht hatte im gesamten Pilotprojekt nur eine einzige Patientin, diese nahm keine Hormone ein. Zwei weitere Patientinnen hatten in ihrer Jugend geraucht, dieses jedoch vor mehr als 20 Jahren beendet, so dass von keinem Einfluss mehr ausgegangen werden muss.

Die statistische Auswertung ergab in unserem Kollektiv (bis auf eine geringfügige Abweichung bei der körperlichen Aktivität, die sich allerdings unerwarteterweise eher negativ auswirkte) keine relevanten Unterschiede im Lebensstil zwischen HNPCC-Patientinnen mit und ohne Hormoneinnahme (siehe auch Ziffern 4.1.11, 4.1.12, 4.1.8). Es scheint also in dem Kollektiv der Pilotstudie eher keine Abweichungen durch einen „Healthy User Bias“ zu geben.

#### **5.2.2.4 „Screening Bias“ im Pilotprojekt**

Das Verhalten der Patientinnen bezüglich Screening- und Früherkennungsmaßnahmen wurde im Pilotprojekt nicht gesondert erfasst, da alle befragten Patientinnen im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ registriert sind. Bei HNPCC-Patientinnen im Verbundprojekt sollte es grundsätzlich keine Unterschiede bezüglich der Vorsorge geben, da alle HNPCC-Patientinnen und deren Familien einem standardisierten Vorsorgeschema unterliegen.<sup>164</sup> Ab dem 25. Lebensjahr (bei sehr jungem Erkrankungsalter in der Familie ggf. früher, nämlich 5 Jahre vor dem niedrigsten Erkrankungsalter in der Familie) wird jährlich eine körperliche Untersuchung, eine Abdomensonographie, eine komplette Koloskopie und eine gynäkologische Untersuchung mit transvaginaler Sonographie durchgeführt. Eine

---

<sup>163</sup> Larsson S. C., 2006, S. 2657

<sup>164</sup> Deutsche Krebshilfe, 2008, S. 4

Gastroskopie erfolgt ab dem 35. Lebensjahr ebenfalls in jährlichen Abständen. Aufgrund dieses standardisierten Vorgehens kann im Kollektiv des Pilotprojektes ein „Screening Bias“ weitgehend ausgeschlossen werden.

### 5.2.3 Adipositas als Quelle endogener Östrogene bei postmenopausalen Patientinnen

Auch Adipositas stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Erkrankung an Kolonkarzinom dar.<sup>165 166</sup> Die Daten über die Assoziation zwischen Body-Mass-Index und dem Risiko, an Kolonkarzinom zu erkranken, werden durch viele epidemiologische Studien belegt. Bei Männern ergab sich durchwegs eine positive Assoziation wohingegen die Studien bei Frauen meist entweder keine Assoziation oder nur eine schwach positive Assoziation zeigten.<sup>167</sup> Hierbei spielen allerdings sicherlich mehrere Faktoren, wie z.B. die geschlechtsspezifisch unterschiedliche Fettverteilung auf Bauch (eher bei Männern) und Hüften (eher bei Frauen) eine Rolle.<sup>168</sup>

Nach J. D. Potter erhöht Adipositas, über die Konversion von Androgenen in Östrogene im Fettgewebe durch Aromatase, bei Frauen (ähnlich einer niedrigdosierten Hormontherapie) die Östrogenspiegel und schützt postmenopausale Frauen möglicherweise vor Kolonkarzinomen, wohingegen übergewichtige Männer im Vergleich zu normalgewichtigen Männern häufiger an Kolonkarzinomen erkranken.<sup>169</sup>

P. D. Terry untersuchte in eine Multicenterstudie (n = 898359) den Zusammenhang zwischen BMI und Kolonkarzinomrisiko hinsichtlich des Menopausenstatus und fand ein zweifach erhöhtes Kolonkarzinomrisiko bei adipösen prämenopausalen Patientinnen im Vergleich dazu bestand kein erhöhtes Risiko bei postmenopausalen Patientinnen.<sup>170</sup>

P. D. Terry und E. Giovannucci folgern, dass bei postmenopausalen Frauen möglicherweise der ansonsten nachteilige Effekt der Adipositas durch erhöhte Insulin- und IGF-I-Serumspiegel durch den positiven Effekt eines erhöhten endogenen Östrogenspiegels ausgeglichen wird. Bei prämenopausalen Frauen spielt dieser Effekt keine Rolle, da hier die Ovarien die Hauptquelle der Östrogenversorgung darstellen und das Fettgewebe hierfür nur einen untergeordneten Stellenwert hat.<sup>171</sup> Wenn diese Hypothese stimmt, stellt sich die Frage, ob Adipositas bei Frauen, die in der Postmenopause Hormone einnehmen, zum Risikofaktor wird, da dann der grundsätzlich günstige Hormoneinfluss durch erhöhte endogene Östrogene bei Adipositas nicht mehr von Bedeutung wäre.<sup>172</sup>

---

<sup>165</sup> Friedenreich C., 2006, S. 2398

<sup>166</sup> Schalhorn A., 2006, S. 121

<sup>167</sup> Murphy T.K., 2000, S. 847

<sup>168</sup> Murphy T.K., 2000, S. 849

<sup>169</sup> Potter J.D., 1999, S. 919

<sup>170</sup> Terry P. D., 2002, S. 191

<sup>171</sup> Terry P. D., 2002, S. 194

<sup>172</sup> Giovannucci E., 2002; S. 147



M. L. Slattery verglich daraufhin in einer Fall-Kontroll-Studie (Fälle n = 1372, Kontrollen n = 2386) so genannte Östrogen-negative Frauen (d.h. postmenopausale Frauen, die keine Hormone einnehmen) mit so genannten Östrogen-positiven Frauen (d.h. prämenopausale Frauen und postmenopausale Frauen, die Hormone einnehmen) nach BMI. Hierbei bestätigen sich die Ergebnisse von Terry und Giovannucci. Bei Östrogen-negativen Frauen stellte Adipositas keinen Risikofaktor für ein Kolonkarzinom dar, bei Östrogen-positiven Frauen verdoppelte sich das Risiko bei einem BMI > 30 im Vergleich zu Frauen mit einem BMI < 23.<sup>173</sup> Wobei hervorzuheben ist, dass alleine schon die Tatsache der Östrogen-Negativität eine zweifache Risikoerhöhung darstellt.<sup>174</sup>

M. L. Slattery zeigte des weiteren, dass bei Männern Fettleibigkeit und mangelnde körperliche Aktivität das Risiko für MSI-positive Tumore (OR: 1,7; 95 % KI: 0,7-3,3) und MSI-negative Tumore (OR: 2,2; 95 % KI: 1,7-3) erhöhte. Bei Frauen erhöhte sich jedoch nur das Risiko für MSI-negative Tumore (OR: 1,5; 95 % KI: 1,1-2,2); MSI-positive Tumore treten bei Frauen mit hohem BMI seltener auf.<sup>175</sup> Dies könnte wiederum eine Auswirkung auf das Kollektiv der HNPCC-Patientinnen bedeuten, da ein charakteristisches Merkmal der Tumoren bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom in der Mikrosatelliteninstabilität liegt.<sup>176</sup> Also lag für uns bei der Planung des Pilotprojekts nahe, dass sich das Tumorrisiko von schlanken und adipöseren postmenopausale Frauen mit HNPCC-Syndrom unterscheiden könnte und dass vor allem schlanke Patientinnen eventuell von einer Hormontherapie profitieren könnten.

Bei unserem Patientinnenkollektiv (n = 13) ließ sich jedoch keinerlei Zusammenhang zwischen BMI und Erkrankungsalter an Kolonkarzinom nachweisen. Allerdings waren die Daten auch bei dieser Fragestellung aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht signifikant. Alle oben genannten Studien haben Erkrankungswahrscheinlichkeiten untersucht, während das untersuchte Kollektiv der retrospektiven Pilotstudie aus bereits erkrankten Patientinnen bestand. Ein direkter Vergleich der Daten ist folglich nicht möglich, da die Erkrankungswahrscheinlichkeit im Studienansatz der Pilotstudie nicht untersucht werden konnte. Bei einer Fortführung des Pilotprojektes mit prospektivem Ansatz wie in Kapitel 5.5.2 vorgeschlagen, könnten diese Daten jedoch problemlos mit erhoben und ausgewertet werden. Um diese Daten sinnvoll analysieren zu können, müsste hier zwischen Adipositas in der Prämenopause und in der Postmenopause unterschieden werden. Außerdem müssten Patientinnen mit und ohne Hormontherapie in der Postmenopause miteinander verglichen werden. Eine Frage nach dem Gewicht vor der Menopause wäre im Fragebogen zu ergänzen.

---

<sup>173</sup> Slattery M. L., 2003, S. 75.

<sup>174</sup> Slattery M. L., 2003, S. 78.

<sup>175</sup> Slattery M. L., 2001, S. 128

<sup>176</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 244

### 5.3 Überlebenszeit von Patienten mit Kolonkarzinom unter Hormontherapie, in Abhängigkeit von der Lokalisation des Karzinoms

Da das Kollektiv der Patientinnen im Pilotprojekt aus bereits an Kolonkarzinomen erkrankten, postmenopausalen Patientinnen mit HNPCC-Syndrom besteht, ist die Prognose bezüglich des Kolonkarzinoms unter Hormontherapie als ein fast wichtigerer weiterer Diskussionspunkt als die Entstehungsfrequenz des Kolonkarzinoms, der für die Beratung der Patientinnen essentiell wichtig ist.

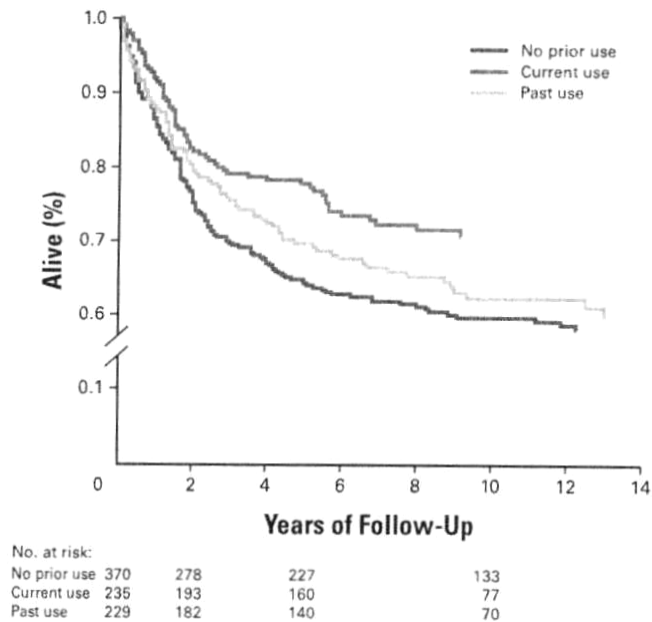
M. L. Slattery analysierte 1999 in einer epidemiologischen Fall-Kontroll Studie die Daten von 815 postmenopausalen Frauen aus Utah, Kalifornien und Minnesota, die zwischen 1991 und 1994 an Kolonkarzinom erkrankt waren, wobei nicht nach sporadischer oder hereditärer Karzinomursache differenziert wurde. Nach Angleichung von Alter bei Diagnosestellung, Tumorstadium und BMI ergab sich, dass Frauen, die an Kolonkarzinom erkrankt waren und jemals Hormontherapie anwendeten, im untersuchten Follow-Up Zeitintervall ein um 40 % erniedrigtes Risiko hatten, am Kolonkarzinom zu versterben. Frauen mit einer Anwendungsdauer von vier und mehr Jahren hatten dabei das geringste Risiko (RR 0,5; 95 % KI: 0,3-0,9).<sup>177</sup>

J. Chan und Kollegen analysierten die Daten der Nurses' Health Study und fanden, dass die Mortalität an Kolonkarzinom unter Hormontherapie auf 0,64 reduziert (RR 0,64; 95 % KI: 0,47-0,88) war. Auch die Gesamtmortalität an allen Ursachen war unter Hormontherapie auf 0,74 (RR 0,74; 95% KI: 0,56-0,97) reduziert. Eine Dauer der Hormontherapie über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren oder eine frühere Einnahme von Hormonen führte in dieser Studie zu keiner Verbesserung des Überlebens.<sup>178</sup>

---

<sup>177</sup> Slattery M. L., 1999, S. 467-473.

<sup>178</sup> Chan J., 2006, S. 5680



**Abbildung 16:** Karzinomspezifisches Überleben bei kolorektalen Karzinomen nach postmenopausaler Hormontherapie laut Chan J., Journal of Clinical Oncology, 2006

In einer weiteren amerikanischen Kohortenstudie von M. Mandelson im Jahre 2003 wurden 699 Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren, die an Kolonkarzinom erkrankt waren, nachbeobachtet. Es zeigte sich, dass nach Angleichung von Tumorstadium, Alter und Jahren nach Diagnosestellung die Anwendung von Hormontherapie mit einer 41 % Reduktion des Risikos, an Kolonkarzinom zu versterben, einherging. Die Assoziation zwischen Hormoneinnahme und Überleben war am deutlichsten bei Frauen mit Karzinomen des distalen Kolon (HR 0,33; 95 % KI: 0,13-0,83), wohingegen sich kein bzw. nur ein geringer Vorteil bei proximal lokalisierten Karzinomen zeigte (HR 0,78; 95 % KI: 0,42-1,44).<sup>179</sup> Diese Abhängigkeit von der Lokalisation beobachtete R. Troisi bereits 1997 bei einer Kohortenstudie mit 40.464 Patientinnen im Alter von 41 bis 80 Jahren. Das durch Hormontherapie erniedrigte Risiko an Kolonkarzinom zu erkranken und zu versterben, bezog sich auch hier vor allem auf Karzinome des distalen Kolon.<sup>180</sup>

Die Fragestellung, ob die Lebensverlängerung nach Erkrankung an Kolonkarzinom unter Hormontherapie auch auf HNPCC-Patientinnen zutrifft, könnte bei einer Fortsetzung des Pilotprojektes ebenfalls intensiver untersucht werden. Die im Verbundprojekt registrierten Patientinnen könnten im Rahmen der Fragebogenaktion nach Hormoneinnahme befragt und im Rahmen der Multicenterstudie „Vererbbarer Dickdarmkrebs“ weiter beobachtet werden. So könnte die Prognose nach Diagnosestellung (nach Angleichen von Tumorstadium und Risikofaktoren) und der Einfluss einer Hormontherapie auf das Überleben der Patientinnen untersucht werden. Diese Fragestellung wäre besonders interessant, da Patientinnen mit HNPCC-Syndrom überwiegend an Tumoren des rechten (d.h. proximalen) Hemikolon

<sup>179</sup> Mandelson M., 2003, S. 979-984

<sup>180</sup> Troisi R., 1997, S.130.

erkranken<sup>181</sup> und nach den Ergebnissen von Mandelson und Troisi demzufolge eher weniger von einer Hormontherapie profitieren würden als Patientinnen mit sporadischen Kolonkarzinomen.

## **5.4 Einfluss verschiedener Hormonpräparate und Darreichungsformen**

### **5.4.1 Einfluss verschiedener Hormonpräparate und Darreichungsformen auf das Kolonkarzinomrisiko**

Eine weitere sehr interessante Frage ist, ob unterschiedliche Zusammensetzungen (Östrogenmonotherapie oder kombinierte Hormontherapie mit Östrogen und Gestagenanteil) und Darreichungsformen der Hormonpräparate unterschiedliche Auswirkungen auf das Kolonkarzinomrisiko haben.

Im Östrogen-Arm der WHI-Studie fand sich bei Östrogen Monotherapie kein Effekt auf das Risiko kolorektaler Karzinome (RR 1,08; 95 % KI: 0,75-1,55)<sup>182</sup>, während sich im Östrogen-Gestagen-Arm, wie in Kapitel 1.4 bereits erläutert, eine Risikoreduktion auf 0,62 (RR 0,62; 95 % KI: 0,43-0,89) zeigte.<sup>183</sup> In einer kanadischen Kohortenstudie mit 33.003 Frauen von G. Heiss entwickelten Frauen, die nur Östrogene als klimakterische Hormonsubstitution einnahmen, unter Hormoneinnahme sogar ein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko (altersangepasst: RR 1,29; 95 % KI: 0,86-1,93; distales Kolonkarzinom: RR 1,51; 95 % KI: 0,90– 2,54)<sup>184</sup>

Für A. Schindler, der in seiner Analyse der Datenlage im Frauenarzt 2006 den Einfluss der Gestagene auf das Kolonkarzinom untersuchte, kann daraus geschlossen werden, dass eine klimakterische Hormonsubstitution mit einer Östrogen-Gestagen Kombination – nicht dagegen eine alleinige Östrogeneinnahme – das Risiko für die Entwicklung von Kolonkarzinomen vermindert.<sup>185</sup>

Es gibt jedoch noch weitere Studien, die die Einnahme von Östrogenen allein mit der kombinierten Hormontherapie vergleichen. In einer von J. Johnson durchgeführten Studie zum Einfluß der Dauer und Art der Hormontherapie auf das Kolonkarzinomrisiko im Rahmen der „Breast Cancer Detection Demonstration Project Follow Up Study“ wurden 56.733 Frauen untersucht. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos, an Kolonkarzinom zu erkranken, sowohl bei Frauen, die jemals Östrogene eingenommen hatten (RR 0,83; 95 % KI: 0,70-0,99), bei Frauen, die derzeit Östrogene einnehmen (RR 0,75; 95 % KI: 0,54-1,05) als auch bei Frauen die früher kombinierte Präparate mit Östrogenen und Gestagenen einnahmen (RR 0,55; 95 % KI: 0,32-0,98) oder aktuell einnehmen (RR 0,78; 95 % KI: 0,60-1,02), wobei

---

<sup>181</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 242

<sup>182</sup> Anderson G., 2004, S.1701

<sup>183</sup> Heiss G., 2008, S. 1039

<sup>184</sup> Risch H., 1995, S. 21

<sup>185</sup> Schindler A., 2006, S. 47

hier die sequentiellen Regimes die größte Risikoreduktion zeigten (RR 0,64; 95 % KI: 0,43-0,95).<sup>186</sup>

In einer Meta-Analyse von F. Grodstein über 18 epidemiologische Studien, von denen nur drei mit kombinierter Hormonsubstitution, die restlichen mit Östrogenmonosubstitution durchgeführt worden waren, zeigte sich eine 20 %ige Gesamtrisikoreduktion (RR 0,80; 95 % KI: 0,74-086)<sup>187</sup>, wobei sich bei zwei der drei kombinierten Studien eine deutlichere Risikoreduktion als insgesamt ergab. Dies sind die schwedische Kohortenstudie (n = 22.597) von I. Persson (RR 0,6; 95 % KI: 0,4-1,0)<sup>188</sup> und die Fall-Kontroll Studie von P. Newcomb (Fälle n = 694, Kontrollen n =1622) mit (RR 0,54; 95 % KI: 0,28-1,05)<sup>189</sup> unter kombinierter Hormontherapie verglichen mit Patientinnen ohne Hormontherapie. Bei der dritten kombinierten Studie, der prospektiven Studie von Troisi et al. (n = 40.464) wurde sowohl bei Östrogenmonotherapie (RR 1,1; 95 % KI: 0,7-1,5) als auch bei kombinierter Therapie (RR 1,4; 95 % KI: 0,7-2,5) keine Risikoveränderungen gefunden.<sup>190</sup>

Der Einfluss der Applikationsweise verschiedener Hormonpräparate auf das Kolonkarzinomrisiko wurde in einer deutschen Fall-Kontroll-Studie von J. Dinger und Kollegen untersucht.<sup>191</sup> 354 Fälle wurden mit 1.422 Kontrollen verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die orale oder transdermale Verabreichung der Hormonpräparate. Es ergab sich auch kein Unterschied zwischen Patientinnen, die Östrogene kombiniert mit Gestagenen erhalten hatten, zu Patientinnen, die nur Östrogene eingenommen hatten. Bei der Gabe von Östrogenen und Gestagenen in dauerhafter Kombination versus sequentieller Gabe ergab sich bei der sequentiellen Therapie die Tendenz zu einem mit der Dauer der Einnahme geringfügig ansteigenden Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Die Daten von J. Dinger waren aufgrund zu kleiner Fallzahlen in den jeweiligen Subgruppen statistisch jedoch nicht signifikant.

Insgesamt scheint der Einfluss von Gestagenen auf das Kolonkarzinom im Gegensatz zum Einfluss von Östrogenen sehr viel weniger untersucht zu sein. In den meisten großen Studien (siehe Kapitel 1.5) wird lediglich zwischen Hormoneinnahme und keiner Hormoneinnahme und nicht zwischen reiner Östrogeneinnahme und Östrogen-Gestagen-Kombinationen unterschieden, obwohl Kolonkarzinome sowohl Östrogen- wie auch Gestagenrezeptoren besitzen.<sup>192 193</sup> Eine Studie von Y. Tanaka über die Auswirkung von Medroxyprogesteronacetat auf Kolonkarzinomzellen zeigte zumindest in-vitro einen

---

<sup>186</sup> Johnson J., 2009, S. 196

<sup>187</sup> Grodstein F., 1999, S. 578

<sup>188</sup> Persson I., 1996, S. 327

<sup>189</sup> Newcomb P., 1995, S. 1067

<sup>190</sup> Troisi R., 1997, S. 130.

<sup>191</sup> Dinger J. C., 2007, S. 5-9

<sup>192</sup> Singh S., 1993, S. 611

<sup>193</sup> Schindler A., 2006, S. 47

proliferationshemmenden Effekt.<sup>194</sup> Auch über den Einfluss verschiedener Hormonpräparate und Applikationsformen ist derzeit die Datenlage noch unzureichend.

Im vorliegenden Pilotprojekt nahmen die meisten Patientinnen das heute eher selten verordnete Präparat Presomen®, bestehend aus konjugierten equinen Östrogenen, ein. Transdermale Präparate, wie Hormongele oder -pflaster, wurden vergleichsweise selten (n = 2) verwendet. Einige Patientinnen konnten sich an die genauen Präparatnamen oder Zusammensetzungen nicht mehr erinnern - ein typischer Nachteil einer retrospektiven Erhebung. Auf die Auswertung der Daten des Pilotprojektes nach Subgruppen bestehend aus den verschiedenen Darreichungsformen und Präparaten wurde im Pilotprojekt aufgrund der viel zu kleinen Fallzahlen verzichtet. Bei einer Ausweitung des Projektes sollte die Auswertung der Daten – soweit möglich - nach Subgruppen erfolgen.

#### **5.4.2 Einfluss verschiedener Hormonpräparate und Darreichungsformen auf weitere HNPCC-assoziierte Malignome**

Bei der Beratung von HNPCC-Patientinnen bezüglich Hormontherapie in den Wechseljahren und in der Postmenopause darf nicht unbeachtet bleiben, dass diese Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko nicht nur für kolorektale Karzinome, sondern auch für einige andere Karzinomentitäten haben. Nach dem aktuellen Manual des Tumorzentrums München für „hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ von 2006 beträgt das Tumorrisiko einer HNPCC-Patientin bis zum 70. Lebensjahr für kolorektale Tumoren 63 %, für ein Endometriumkarzinom 28 %, für ein „anderes Uteruskarzinom“ 13,4 %, für ein Magenkarzinom 4,9 %, für ein hepatobiliäres Karzinom 4 %, für ein Ovarialkarzinom 3 %, für ein Urothelkarzinom 2 %, für Sarkome 2 %, für einen Tumor der Haut 2,8 %, für einen Dünndarmtumor 2,1 % und für einen Tumor des ZNS 1,1 %.<sup>195</sup> Bezüglich des Mammakarzinomrisikos existieren in der (unter Ziffer 5.4.2.2 folgenden) Literatur unterschiedliche Angaben. Im folgenden sollen nun die wichtigsten Karzinome bei HNPCC-Patientinnen im Hinblick auf ihre Hormonabhängigkeit betrachtet und die verschiedenen Hormonpräparate und Darreichungsformen im Hinblick auf ihre Eignung für die Anwendung bei HNPCC-Patientinnen diskutiert werden. Dies ist sehr wichtig, da für eine zusammenfassende Empfehlung zu Hormontherapie bei HNPCC-Patientinnen nicht nur das Kolonkarzinomrisiko mit einbezogen werden darf, sondern eine differenzierte Betrachtung aller für HNPCC-Patientinnen bedeutsamen Risiken erfolgen muss.

##### **5.4.2.1 Endometriumkarzinom**

Die Ergebnisse der unter Ziffer 5.4 dargestellten Studien von Dinger,<sup>196</sup> Grodstein,<sup>197</sup> Persson,<sup>198</sup> Newcomb<sup>199</sup> und Troisi,<sup>200</sup> dass der positive Effekt der Hormontherapie auf das

---

<sup>194</sup> Tanaka Y., 2008, S. 442

<sup>195</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 243

<sup>196</sup> Dinger J. C., 2007, S. 5-9

<sup>197</sup> Grodstein F., 1999, S. 578

Kolonkarzinomrisiko unabhängig von der Darreichungsform und vom verwendeten Präparat besteht, ist auf das Hochrisikokollektiv der HNPCC-Patientinnen nur bedingt übertragbar. Bei diesen Patientinnen spielt bei der Wahl der Therapieform und des Hormonpräparates nicht nur das Kolonkarzinomrisiko, sondern z.B. auch das Endometriumkarzinomrisiko eine wesentliche Rolle. Das Endometriumkarzinom stellt mit 28 % Lebenszeitrisiko bei weiblichen HNPCC-Patientinnen das zweithäufigste Malignom dar.<sup>201</sup>

Zu dem Einfluss einer Hormontherapie auf das Endometriumkarzinomrisiko bei nicht erblich vorbelasteten Patientinnen existieren einige große Studien. Die Analyse der Daten der retrospektiven Million-Women-Study durch V. Beral ergab, dass bei Frauen, die kontinuierlich kombinierte Hormontherapie aus Östrogen plus Gestagen einnahmen, das Endometriumkarzinomrisiko im Vergleich zu Frauen ohne Hormontherapie sogar gesenkt war (RR 0,71; 95 % KI: 0,56-0,90). Die Einnahme von Tibolon (RR 1,79; 95 % KI: 1,43-2,25) und die Östrogenmonotherapie (RR 1,45; 95 % KI: 1,02-2,06) erhöhten das Risiko. Zyklisch kombinierte Präparate veränderten das Risiko nicht (RR 1,05; 95 % KI: 0,91-1,22). Die Risikoreduktion durch kombinierte Hormontherapie war bei adipösen Patientinnen am stärksten ausgeprägt.<sup>202</sup> Nach Aussage der internationalen Menopausengesellschaft (IMS) kommt es unter Östrogenmonotherapie zu einer dosisabhängigen Stimulation des Endometriums.<sup>203</sup> Nicht hysterektomierte Frauen sollten deshalb zusätzlich mit Gestagenen behandelt werden. Die kontinuierlich kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie ist auch nach Aussage der IMS mit einem geringeren Risiko für Endometriumhyperplasien und Endometriumkarzinome im Vergleich zur Normalpopulation verbunden.<sup>204</sup>

Demzufolge könnten Patientinnen mit HNPCC-Syndrom mit deutlich erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko von einer kombinierten Hormontherapie eventuell sogar profitieren. Zum Einfluss einer Hormontherapie auf das Endometriumkarzinomrisiko bei Frauen mit HNPCC-Syndrom existieren bislang keine Studien.<sup>205</sup> Auch hier bestünde noch großer Forschungsbedarf.

Es gibt in der Literatur bisher keine Hinweise, dass sich die Kombination von Östrogenen mit Gestagenen nachteilig auf das Kolonkarzinomrisiko auswirkt. Alle Studien, in denen Östrogene mit Gestagenen kombiniert wurden, ergaben bezüglich des erniedrigten Kolonkarzinomrisikos ähnliche Ergebnisse wie Studien mit Östrogenmonotherapie (siehe Ziffer 5.4.). Deshalb wäre bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom besonders auf die kombinierte Hormongabe zu achten, solange die Patientin nicht hysterektomiert ist.

---

<sup>198</sup> Persson I., 1996, S. 327

<sup>199</sup> Newcomb P., 1995, S. 1067

<sup>200</sup> Troisi R., 1997, S. 130.

<sup>201</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 242-243

<sup>202</sup> Beral V., 2005, S. 1543-51

<sup>203</sup> Pines A., 2007, S. 934-935

<sup>204</sup> Pines A., 2007, S. 934-935

<sup>205</sup> Medline Recherche Stand 21.04.08

In einer prospektiven Studie von A. Ayhan an 50 Patientinnen (und 50 Kontrollen) ergab sich, dass eine kombinierte Hormontherapie, die 4 bis 8 Wochen nach operativer Therapie eines Endometriumkarzinoms begonnen wird, die Prognose bezüglich Rezidiv, Fortschreiten und Tod an der Erkrankung nicht zu verändern scheint. Dies könnte speziell für HNPCC-Patientinnen von Bedeutung sein, da diese ebenso wie beim Kolonkarzinom oft bereits vor der Menopause an einem Endometriumkarzinom erkranken und nach operativer Therapie des Endometriumkarzinoms mit beidseitiger Adnektomie teilweise an ausgeprägten Wechseljahresbeschwerden leiden.<sup>206</sup>

Die große Bedeutung der Einbeziehung der Frage nach Hormontherapie bei HNPCC-Patientinnen mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko und für Patientinnen, die bereits an einem Endometriumkarzinom erkrankt sind, zeigte sich auch im vorliegenden Pilotprojekt. Vier von 13 Patientinnen, d.h. 31 % der eingeschlossenen Patientinnen waren zusätzlich zum Kolonkarzinom an einem Endometriumkarzinom erkrankt. Bei drei der vier an Endometriumkarzinom erkrankten Patientinnen, d.h. 75 %, lag die Diagnose Endometriumkarzinom sogar zeitlich vor der Diagnose Kolonkarzinom. Zwei der vier Patientinnen mit Endometriumkarzinom hatten, trotz vorhandener Gebärmutter, vor der Diagnose Endometriumkarzinom eine Östrogenmonotherapie erhalten, waren also nicht nach heutigem Standard behandelt worden. Daran wird deutlich, wie wichtig eine verbesserte Beratung der Patientinnen ist.

#### **5.4.2.2 Mammakarzinom**

Auch das Mammakarzinomrisiko stellt im Zusammenhang mit Hormontherapie einen wichtigen Diskussionspunkt dar. Die Aussagen in der bisher publizierten Literatur bezüglich Mammakarzinomrisiko bei HNPCC-Patientinnen sind unterschiedlich.<sup>207</sup> Nach dem Manual des Tumorzentrums München für hereditäre Tumorerkrankungen werden Mammakarzinome bei HNPCC-Patientinnen nicht gehäuft beobachtet.<sup>208</sup> Nach J. Roder (Lehrbuch: Therapie gastrointestinaler Tumoren)<sup>209</sup> zählt das Mammakarzinom jedoch zu den typischen HNPCC-assoziierten Tumorerkrankungen und sollte deshalb nicht unbeachtet bleiben.

Die Assoziation zwischen Brustkrebs und Hormontherapie wird immer noch kontrovers diskutiert. Nach den aktuellen Empfehlungen der Internationalen Menopausen Gesellschaft (IMS) sprechen die Ergebnisse der WHI und Nurses' Health Study dafür, dass Frauen, die langfristig, d. h. über einen Zeitraum von 7 bis 10 Jahren, Östrogene eingenommen haben, kein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben. Neueren europäischen Observationsstudien zufolge, könnte nach Aussage der IMS das Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren Hormontherapie steigen.<sup>210</sup> Bei der Kombination von Östrogenen mit Gestagenen - die aufgrund des ansonsten erhöhten Endometriumkarzinomrisikos bei nicht hysterektomierten Frauen erforderlich ist - steigt das

---

<sup>206</sup> Ayhan A., 2006, S. 805

<sup>207</sup> Medline Analyse, Stand 21.07.2008

<sup>208</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 242-243

<sup>209</sup> Roder J., 2000, S. 70

<sup>210</sup> Pines A., 2007, S. 934



Brustkrebsrisiko nach einer mehr als 5-jährigen Hormonbehandlung geringfügig an.<sup>211</sup> In einer kritischen Auswertung von G. Colditz aus dem Jahr 2005 heißt es, es sei eindeutig dokumentiert, dass Östrogene das Brustkrebsrisiko erhöhen und dass die Zugabe von Gestagenen zu den Östrogenen das Risiko zusätzlich erhöht.<sup>212</sup> Nach dem Manual „Mammakarzinome“ des Tumorzentrums München scheint die Hormonsubstitution in der Postmenopause keine Mammakarzinome zu induzieren, sondern lediglich das Wachstum bereits bestehender hormonrezeptor positiver Tumoren zu stimulieren, die somit früher erkannt werden.<sup>213</sup>

Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe rät in ihren Empfehlungen, die betroffenen Frauen individuell aufzuklären und das Mammakarzinomrisiko durch Hormontherapie dem durch bestimmte Lebensstilfaktoren ausgelösten Risiko gegenüberzustellen.<sup>214</sup> Zum Beispiel erhöhen 20g Alkohol täglich (oder mehr) das Brustkrebsrisiko um 30 %, ausgeprägte postmenopausale Adipositas erhöht im Vergleich zu Normalgewicht das Brustkrebsrisiko sogar um bis zu 150 %.<sup>215</sup> Schlussendlich liegt die Entscheidung für oder gegen eine Hormontherapie nach ausführlicher Aufklärung über den Nutzen und die Risiken stets bei der Patientin selbst und sollte vom Beschwerdebild abhängig gemacht werden. Außerdem sollte zusätzlich immer versucht werden, der Patientin einen insgesamt gesünderen Lebensstil nahe zu legen.

Nach A. Muller zeigen die bei HNPCC-Patientinnen aufgetretenen Mammakarzinome in ihrer Tumorbiologie keine Mikrosatelliteninstabilität und keine Veränderung der DNA-mismatch-repair-Gene und entsprechen damit den sporadischen Karzinomen, und es sind daher keine von normalen Frauen abweichenden Reaktionen auf Hormontherapie zu erwarten.<sup>216</sup> Folglich entspricht die Beratung der HNPCC-Patientinnen bezüglich Hormontherapie und Mammakarzinomrisiko am ehesten der Beratung bei gesunden, erblich nicht vorbelasteten Frauen.

In unserer Pilotstudie hatte lediglich eine der Patientinnen im Alter von 64 Jahren ein Mammakarzinom; diese hatte eine Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden eingenommen.

### **5.4.2.3 Magenkarzinom**

Mit einem Risiko von 4,9 % Erkrankungsrisiko bis zum 70. Lebensjahr, stellt das Magenkarzinom nach Kolon-, Endometrium-, und Uteruskarzinomen, das vierthäufigste Karzinom bei HNPCC-Patientinnen dar.<sup>217</sup> Auch zum Einfluss einer Hormontherapie auf die

---

<sup>211</sup> Jonat W, 2007, S. 725

<sup>212</sup> Colditz G., 2005, S. 909-917

<sup>213</sup> Rauthe G., 2007, S. 216

<sup>214</sup> Jonat W., 2007, S. 725

<sup>215</sup> Medical Tribune, 2004,

<sup>216</sup> Muller A., 2002, S. 1014-1019

<sup>217</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 243

Entstehung von Magenkarzinomen bei HNPCC-Patientinnen existieren derzeit keine publizierten Daten.<sup>218</sup>

Frauen erkranken allgemein deutlich seltener an sporadischen Magenkarzinomen als Männer, (m : w = 1,5 : 1)<sup>219</sup> was einen Einfluss von Östrogenen nahe legen könnte. In einer schwedischen Kohortenstudie untersuchte M. Lindblad den Einfluss von Östrogenen auf die Inzidenz von Magenkarzinomen, indem er Männer, die wegen eines Prostatakarzinoms mit hochdosierten Östrogenen behandelt wurden, nachbeobachtete. Die Studie ergab ein um 13 % reduziertes Magenkarzinomrisiko (RR 0,87; 95 % KI: 0,78-0,98) nach Östrogenbehandlung der Männer. Dabei scheint es auch eine positive Dosisabhängigkeit der Auswirkung zu geben.<sup>220</sup> Genauere Hinweise zum Einfluss von Hormontherapie auf das Magenkarzinom bei Frauen ergaben sich aus weiteren Studien der schwedischen Arbeitsgruppe von M. Lindblad. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 313 Frauen mit Magenkarzinom mit 3.191 Kontrollpatientinnen verglichen. Es ergab sich insgesamt ein um 50 % reduziertes Magenkarzinomrisiko unter Hormontherapie verglichen mit Frauen ohne Hormontherapie (OR 0,48; 95 % KI: 0,29-0,79). Diese inverse Assoziation war bei nicht an der Kardia gelegenen Magenkarzinomen (mit OR 0,34; 95 % KI: 0,14-0,78) noch deutlicher, als bei Tumoren der Kardia (OR 1,17; 95 % KI: 0,41-3,32).<sup>221</sup>

Die Ergebnisse der Studien über den Zusammenhang zwischen Magenkarzinomrisiko und Hormontherapie legen nahe, dass bei Frauen mit HNPCC-Syndrom, bezogen auf das Risiko an Magenkarzinom zu erkranken, durch Hormontherapie eher Vorteile zu erwarten sind. Wobei alle oben aufgeführten Studien an erblich nicht vorbelasteten Patienten durchgeführt wurden und Studien zu Hormontherapie und Magenkarzinomrisiko bei familiärer Vorbelastung derzeit noch nicht vorliegen.<sup>222</sup> Hier bestünde die Möglichkeit, im Rahmen der Ausweitung des Pilotprojektes auf die Patientinnen der Multicenterstudie „erblicher Dickdarmkrebs“, Daten zu erheben.

#### 5.4.2.4 Ovarialkarzinom

Das Risiko für ein Ovarialkarzinom liegt in der normalen Bevölkerung bei 1,5 %<sup>223</sup>, bei HNPCC-Patientinnen bei 3 %<sup>224</sup>. Es existieren derzeit keine Studien über den Einfluss von Hormontherapie auf die Entstehung von Ovarialkarzinomen bei HNPCC-Patientinnen.<sup>225</sup> Es gibt jedoch mehrere Studien und Meta-Analysen zum Einfluss von Hormontherapie auf das Ovarialkarzinomrisiko bei erblich nicht vorbelasteten Frauen. Eine Meta-Analyse von S. Coughlin et al. über 15 Fall-Kontroll-Studien fand heterogene Daten zum Ovarialkarzinomrisiko unter Hormontherapie. Die gesamte Odds-Ratio war nicht signifikant

---

<sup>218</sup> Medline Recherche, Stand 07/2008

<sup>219</sup> Müller M., 2004/2005, S.162

<sup>220</sup> Lindblad M., 2004, S. 2203

<sup>221</sup> Lindblad M., 2006, S. 136

<sup>222</sup> Medline Recherche vom 21.04.08

<sup>223</sup> Gros R., 2001, S. 150

<sup>224</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 243

<sup>225</sup> Medline Recherche, Stand 07/2008

(OR 1,1; 95% KI: 0,9-1,3).<sup>226</sup> In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie von 2002 war das Risiko für epitheliale Ovarialkarzinome durch Östrogeneinnahme erhöht (OR 1,43; 95 % KI: 1,02-2,00). Auch bei sequentiell kombinierter Hormontherapie ergab sich ein erhöhtes Risiko (OR 1,54; 95 % KI: 1,15-2,05). Die Anwendung einer dauerhaft kombinierten Hormontherapie war jedoch nicht mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko verbunden (OR 1,02; 95 % KI: 0,73-1,43).<sup>227</sup>

Eine weitere Analyse der Ovarialkarzinominzidenz mit über 19 Jahren Follow-Up in dem „Breast Cancer Detection Demonstration Project“ ergab, dass das Ovarialkarzinomrisiko bei Östrogenmonotherapie 1,6-fach erhöht war (95 % KI: 1,2-2,0) und bei kombinierter Hormontherapie nicht erhöht war (RR 1,1; 95 % KI: 0,64-1,7).<sup>228</sup> Auch die Anwendungsdauer der Hormontherapie beeinflusst nach dieser Studie das Ovarialkarzinomrisiko. Eine kurzzeitige Anwendung von Östrogenmonotherapie für weniger als 10 Jahre war lediglich mit einem geringen, nicht signifikant erhöhten Risiko assoziiert. Bei einer Dauer der Östrogenmonotherapie von länger als 10 Jahren, war das Risiko dahingegen signifikant erhöht (RR 1,8; 95 % KI: 1,1-3,0). Demgegenüber war eine Anwendung von kombinierter Hormontherapie auch bei längerer Dauer nicht mit einer Risikoerhöhung verbunden.<sup>229 230</sup>

C. La Vecchia konnte in seiner 2006 publizierten Meta-Analyse einer randomisierten Studie, zweier Kohortenstudien und vier Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass Hormontherapie zu einer moderaten Risikoerhöhung für ein Ovarialkarzinom führt. Die von C. La Vecchia ebenfalls ausgewerteten Daten über kombinierte Östrogen-Gestagentherapie waren im Vergleich zu den Daten über Östrogenmonotherapie nicht aussagekräftig.<sup>231</sup>

Bei einer aktuellen retrospektiven Reanalyse der Million-Women-Study von V. Beral wurden früher formulierte Ergebnisse zum Einfluss von Hormontherapie auf das Ovarialkarzinomrisiko bestätigt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Frauen unter Hormontherapie ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko haben.<sup>232</sup>

In dem Kollektiv des Pilotprojektes hatte eine einzige Patientin angegeben, ihre Ovarien wären im Alter von 58 Jahren wegen „Krebs“ entfernt worden, wobei unklar bleibt, ob die Patientin ein Ovarialkarzinom hatte oder ob die Ovarien im Rahmen einer Endometriumkarzinomoperation entfernt wurden. Die Patientin hatte keine Hormone eingenommen.

Bei der Beratung von Frauen mit HNPPC-Syndrom über die Risiken einer Hormontherapie in den Wechseljahren sollte folglich auf das durch die Hormontherapie möglicherweise erhöhte Ovarialkarzinomrisiko hingewiesen werden. Wobei bei einer kombinierten Gabe von

---

<sup>226</sup> Coughlin S., 2000, S. 367-375.

<sup>227</sup> Rimann T., 2002, S. 497-504

<sup>228</sup> Lacey J., 2002, S. 334

<sup>229</sup> Rodriguez C., 2001, S. 1460

<sup>230</sup> The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004, S. 238

<sup>231</sup> La Vecchia C., 2006, S. 490

<sup>232</sup> Beral V., 2007, S. 1703

Östrogenen mit Gestagenen das Risikoprofil anscheinend günstiger ausfällt, als bei der Östrogenmonotherapie. Diese Daten beziehen sich jedoch sämtlich nur auf sporadische Ovarialkarzinome. Auch hier könnte bei einer Ausweitung des Pilotprojektes auf alle Patientinnen der Multicenterstudie die Auswirkung der postmenopausalen Hormontherapie auf das Ovarialkarzinomrisiko bei HNPCC-Patientinnen mit untersucht werden.

#### **5.4.2.5 Risikoadaptierte Hormonmedikation bei HNPCC-Patientinnen**

Als Konsequenz der oben dargestellten unterschiedlichen Auswirkungen einer Hormontherapie in den Wechseljahren auf das Karzinomrisiko bei HNPCC-Patientinnen ergibt sich der große Stellenwert einer risikoadaptierten Therapie.

Die aktuellen Studien belegen eindeutig, dass bei nicht hysterektomierten Frauen eine Östrogen-Therapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gestagenen (mindestens 10, besser 12-14 Tage pro Monat, bzw. kontinuierlich kombinierte Zugabe ) kombiniert werden sollte,<sup>233</sup> um endometrialen Hyperplasien und Endometriumkarzinomen vorzubeugen.<sup>234</sup> Oder die direkte Applikation eines Gestagens in die Gebärmutterhöhle durch ein Intrauterinsystem ist ebenfalls ein plausibles Prinzip und kann systemische Effekte minimieren.<sup>235</sup> Auch auf das unter Hormontherapie mit Östrogenen erhöhte Ovarialkarzinomrisiko scheint sich die kombinierte Gabe von Östrogenen mit Gestagenen nach den neuesten Studienergebnissen zufolge eher positiv auszuwirken.<sup>236 237</sup> Die Kombinationstherapie wirkt sich zwar auf das Mammakarzinomrisiko insgesamt eher ungünstig aus,<sup>238</sup> jedoch ist bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom das Endometriumkarzinomrisiko mit 28 % deutlich höher als das Mammakarzinomrisiko mit etwa 3 % (siehe Ziffer 5.4.2.1) was bei der Beratung von HNPCC-Patientinnen über die Risiken einer Hormontherapie unbedingt berücksichtigt werden sollte.

Unter den von uns befragten Patientinnen des Pilotprojektes zeigte sich leider, dass einige Patientinnen eine heute nicht mehr zeitgemäße und nicht risikoadaptierte Therapie erhielten. Es wurden z.B. reine Östrogenpräparate bei noch vorhandenem Uterus, ungeachtet des hohen Endometriumkarzinomrisikos, verabreicht. Oder es erfolgte eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Gabe trotz Z.n. Hysterektomie (wobei hier die kombinierte Gabe durchaus gerechtfertigt sein könnte, falls die Hysterektomie aufgrund eines Endometriumkarzinoms erfolgte).<sup>239</sup> Eine Patientin des Pilotprojektes mit Mammakarzinom hatte eine Hormontherapie erhalten, wobei jedoch der zeitliche Zusammenhang völlig unklar ist. Falls die Hormontherapie tatsächlich (wie aus den Angaben der Patientin zu vermuten) auch nach

---

<sup>233</sup> Jonat W., 2007, S. 724

<sup>234</sup> Jonat W., 2007, S. 724

<sup>235</sup> Pines A., 2007, S. 932

<sup>236</sup> Rodriguez C., 2001, S. 1460

<sup>237</sup> The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004, S. 238

<sup>238</sup> Colditz G., 2005, S. 909-917

<sup>239</sup> Ayhan A., 2006, S. 805

der Mammakarzinomdiagnose noch fortgeführt wurde wäre diese (zumindest bei rezeptorpositivem Tumor) nach heutigem Stand des Wissens kontraindiziert ist.<sup>240</sup>

Risiken und Nutzen der Hormontherapie sind zudem für Frauen verschiedener Altersgruppen unterschiedlich zu bewerten. Es existieren zahlreiche Hinweise, dass bei frühem Behandlungsbeginn beispielsweise das Risiko für Herzinfarkte reduziert werden kann. Wohingegen für ältere oder kardiovaskulär vorbelastete Frauen ein initial erhöhtes Risiko für Herzinfarkte bestehen kann.<sup>241</sup> Auch das Vorliegen von Begleiterkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems vor Beginn der Hormontherapie ist bei den Patientinnen des Pilotprojektes, soweit aus den Fragebögen zu entnehmen, bisher nicht geachtet worden. Eine mögliche Ursache dieses Problems könnte in bisher zu wenig interdisziplinärer Betreuung der Patientinnen liegen.

Bei einer Fortsetzung des Pilotprojektes im Rahmen der Multicenterstudie sollten folglich die genauen zeitlichen Zusammenhänge zwischen den Hormongaben und dem Auftreten von Zweitneoplasien oder Nebendiagnosen beachtet und die jeweiligen Indikationen zur Anwendung von Östrogen-Monotherapie versus Östrogen-Gestagen Gaben kritisch überprüft werden. Eine Erfassung der Auswirkung von postmenopausaler Hormontherapie auf die oben genannten Tumorentitäten bei HNPCC-Patientinnen hätte, zusätzlich zu dem Datengewinn für die Beratung zukünftiger Patientinnen, folglich auch einen Vorteil für die aktuell in der Studie erfassten Patientinnen, die genauer beobachtet würden und bei denen die Indikation und Präparatauswahl besser auf Ihre Risikosituation abgestimmt werden könnte als dies leider - wie sich im Pilotprojekt gezeigt hat - derzeit der Fall ist.

#### **5.4.2.6 Allgemeine Lebenserwartung unter Hormontherapie**

Ein weiterer wichtiger Aspekt zum Einfluss einer Hormontherapie in und nach den Wechseljahren auf die allgemeine Frauengesundheit sollte bei der Beratung nicht unerwähnt bleiben. In den Studien der letzten Jahre hat sich gezeigt, dass Frauen, die eine Hormontherapie im Alter von weniger als 60 Jahren beginnen, insgesamt länger leben als Frauen ohne Hormontherapie.<sup>242</sup> F. Grodstein analysierte 1997 den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Hormontherapie und Mortalität anhand der Daten der Nurses' Health Study. Diese Studie ergab, dass das allgemeine Risiko, zu versterben, bei Frauen, die aktuell Hormontherapie einnahmen, signifikant niedriger war als bei Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten (RR 0,63; 95 % KI: 0,56 bis 0,70). Dieser Effekt nahm jedoch mit der Dauer der Hormoneinnahme ab.<sup>243</sup>

Auch die große Kohortenstudie von S. Sturgeon fand eine insgesamt erniedrigte Mortalität für Frauen unter Hormontherapie, verglichen mit Frauen ohne Hormontherapie (RR 0,7; 95 % KI: 0,7-0,8), vor allem bei so genannten „current users“ (RR 0,3; 95 % KI: 0,2-0,4).<sup>244</sup>

---

<sup>240</sup> Rauthe G, 2007, S. 217

<sup>241</sup> Jonat W, 2007, S. 725

<sup>242</sup> Stumpfe M., 2008, S. 104

<sup>243</sup> Grodstein F., 1997, S. 1769

<sup>244</sup> Sturgeon S., 1995, S. 227

Hingegen hatten Frauen, die vor kurzem ihre Hormontherapie beendet hatten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko an Herz-Kreislaufkrankungen (RR 1,3; 95 % KI: 1,2-1,7) und Krebserkrankungen (RR 1,6; 95 % KI: 1,2-2,2). Dies könnte nach Angaben des Autors möglicherweise damit zusammenhängen, dass Frauen, die Symptome einer schwerwiegenden Erkrankung entwickeln, oft aufhören, ihre Hormonmedikation einzunehmen.<sup>245</sup> Nach einer Metaanalyse von S. Salpeter über 30 Studien, mit insgesamt 26708 Teilnehmern, von 2004, nimmt bei Frauen, die vor dem sechzigsten Lebensjahr mit einer Hormontherapie beginnen, die Gesamtmortalität um 39 % ab, die kardiovaskuläre Mortalität sinkt um 32 % und die Krebsmortalität sinkt um insgesamt 31 %.<sup>246</sup>

Insgesamt gibt also das generelle Sicherheitsprofil der Hormontherapie nach Aussage der International Menopause Society für Frauen unter 60 Jahren keinen Anlass zur Besorgnis.<sup>247</sup> Diese Aussagen beziehen sich jedoch auf Frauen mit normalem Risikoprofil und nicht auf genetisch vorbelastete Frauen. Für genetisch vorbelastete Frauen wie HNPCC-Patientinnen existieren bisher keine offiziellen Stellungnahmen der nationalen und internationalen Menopausen- und Krebsgesellschaften.

Aus der kleinen Datenmenge des Pilotprojekts (n = 13) lassen sich noch keinerlei Empfehlungen ableiten. Eines der Hauptziele bei der Ausweitung des Pilotprojektes sollte es sein, durch größere Datenmengen möglichst aussagekräftige Daten zur Empfehlung von Hormontherapie bei HNPCC-Patientinnen zu gewinnen.

## **5.5 Mögliche Korrekturen am Studiendesign bei Fortsetzung des Pilotprojektes**

Die zentrale Aufgabe des vorliegenden Pilotprojektes bestand nicht nur darin, erste Trends bezüglich des Einflusses von Hormontherapie auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom zu erheben, sondern auch darin, Probleme bei der Durchführbarkeit aufzudecken und sinnvolle Ergänzungen des Fragebogens und des Studiendesigns zu erarbeiten, um in einem zweiten Schritt, vor der Ausweitung der Studie auf alle im Verbundprojekt erfassten Patientinnen, das Studiendesign entsprechend korrigieren zu können.

Eines der Hauptprobleme des Pilotprojektes und ein möglicher Ansatz für Kritik besteht in der geringen Datenmenge bzw. der geringen Anzahl der angeschriebenen Patientinnen. Diese geringe Anzahl der Patientinnen ergibt sich daraus, dass in diesem ersten Schritt nur die die Einschlusskriterien erfüllenden Patientinnen, die im Zentrum TU-München der Multicenterstudie „Vererbbarer Dickdarmkrebs“ registriert sind, angeschrieben wurden. Dies ergab nur eine Auswahl von 27 geeigneten Kandidatinnen.

Ein weiteres Problem lag darin, dass in die vorliegende Studie nur Patientinnen eingeschlossen werden konnten, die sicher nach Eintritt der Menopause an Kolonkarzinom

---

<sup>245</sup> Sturgeon S., 1995, S. 227

<sup>246</sup> Salpeter S., 2004, S.791-804

<sup>247</sup> Pines A., 2007 S. 935

erkrankt waren, da vor der Menopause per se keine Anwendung von Hormontherapie gegen Menopausenbeschwerden erfolgt. Ein wesentliches Merkmal des HNPCC-Syndroms besteht jedoch darin, dass das mittlere Erkrankungsalter deutlich vor der Menopause liegt. Bei Mutationen im MLH1-Gen erkrankten die Patientinnen durchschnittlich mit 41 Jahren, bei MSH2-Mutationen mit 44 Jahren und bei MSH6-Mutationen mit 54 Jahren.<sup>248</sup> Das bedeutet, dass, die Mehrzahl der im Verbundprojekt registrierten Patientinnen bereits vor der Menopause erkrankten und somit für die vorliegende Studie nicht geeignet waren.

Eine Ausweitung der Fragebogenaktion auf die assoziierten Studienzentren des Verbundprojektes ist geplant.

Einer der zentralen Punkte des Pilotprojektes bestand darin, festzustellen, ob im Rahmen der Multicenterstudie mit der verfügbaren Populationsgröße eine derartige Fragestellung über den Modulationseffekt einer Hormontherapie beantwortbar ist oder nicht. Um den hier gezeigten Unterschied von 1,5 Jahren nachweisen zu können müssten mehr als 2 x 500 HNPCC-Patientinnen, die postmenopausal an Kolonkarzinomen erkrankt sind, erfasst werden. Da, wie oben bereits dargestellt, die meisten Patientinnen mit HNPCC-Syndrom bereits prämenopausal erkranken, kann eine solche Populationsgröße nach unserer Auffassung anhand der im Verbundprojekt registrierten Patientinnen derzeit nicht erreicht werden.

Was allerdings überprüft werden könnte, wäre ein Modulationseffekt der Hormontherapie auf das Überleben bereits (auch prämenopausal) erkrankter Patientinnen nach der Menopause. Hier wäre das zur Verfügung stehende, rekrutierbare Patientinnenkollektiv deutlich größer.

Eine Ausweitung der Studie sollte aber erst nach der vorgeschlagenen Korrektur des Studiendesigns erfolgen, da sich im Pilotprojekt einige Schwierigkeiten mit der Auswertung der Daten bei bestimmten Fragestellungen und einige Unvollständigkeiten in der Datenerfassung ergeben haben.

### **5.5.1 Zusätzlich zu erfassende Punkte bei eventuellen Ausweitung des Pilotprojektes**

Bei einer Ausweitung der Studie auf alle im Verbundprojekt „erblicher Dickdarmkrebs“ registrierten HNPCC-Patientinnen wären zusätzlich nachfolgende Punkte abzufragen:

- Genauer Zeitpunkt der Menopause. In unserer bisherigen Fragestellung wurden die Patientinnen lediglich zum Zeitpunkt ihrer letzten Regelblutung befragt. Dieser stimmte bei einem Großteil der Patientinnen jedoch nicht mit dem Zeitpunkt der Menopause überein, da viele der befragten Patientinnen (aus verschiedenen Gründen) hysterektomiert worden waren. Es müsste nach dem Zeitpunkt der Hitzewallungen oder nach dem genauen Zeitpunkt einer beidseitigen Ovariectomie gefragt werden.
- Fragen nach fettreicher Ernährung, Ernährung mit viel oder wenig Ballaststoffen, Vitaminen, Alkoholkonsum und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die

---

<sup>248</sup> Holinski-Feder E., 2006, S. 242

bekanntesten Risikofaktoren für Kolonkarzinome wurden bisher nur unvollständig erfragt.

- Gewicht der Patientin vor der Menopause, um die genauen Auswirkungen von Adipositas besser beurteilen zu können.
- Genauere Daten zu der zeitlichen Abfolge von Hormoneinnahme, Hysterektomie, Ovarektomie und den Gründen (v.a. Zweitneoplasien).
- Um den Einfluss von Hormontherapie auf die weiteren HNPCC-assoziierten hormonabhängigen Krebserkrankungen (Endometrium-, Magen-, Ovarial- und Mammakarzinom) besser beurteilen zu können abfragen der genauen Erkrankungsdaten (Risikofaktoren, Erkrankungszeitpunkt, Stadium, Therapie) nicht nur zur Kolonkarzinomerkrankung sondern auch zu den weiteren HNPCC assoziierten, hormonabhängigen Karzinomerkrankungen.
- Bestrahlungen vor der Kolonkarzinomdiagnose. Wie bei unserer Studienpopulation sichtbar, leiden viele HNPCC-Patientinnen unter Zweitkarzinomen des Endometriums, die zeitlich vor und nach der Ersterkrankung an Kolonkarzinom liegen. Bei malignen Erkrankungen wie dem Endometriumkarzinom, die zeitlich vor der Kolonkarzinomdiagnose lagen, stellt sich die Frage, ob eine vorausgegangene Beckenbestrahlung oder Brachytherapie - die je nach Tumorstadium zur Standardtherapie des Endometriumkarzinoms gehören<sup>249</sup>- als Auslöser für das nachfolgende Kolonkarzinom in Betracht kommt. Y. Tokairin et al. untersuchten am MLH1-Knockout-Mausmodell einen möglichen Effekt ionisierender Strahlung bei der Induktion intestinaler Tumoren, um die Spätfolgen der Bestrahlung bei HNPCC-Patienten abzuschätzen. Es zeigte sich bei den Knockout-Mäusen nach Bestrahlung ein deutlich erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome.<sup>250</sup> Diese Induktion von Karzinomen durch Radiatio könnte - unabhängig vom Hormonstatus der Patientin - die Ergebnisse unserer Studie verfälschen, so dass dies auf jeden Fall im Fragebogen mit erhoben werden sollte.
- Genauere Daten zur zeitlichen Abfolge und Zeitdauer der Hormoneinnahme. Vor allem wäre interessant, in welchem zeitlichen Abstand nach Absetzen der Hormontherapie die Kolonkarzinome aufgetreten sind, oder ob sich die Ersterkrankung unter laufender Hormontherapie manifestierte (siehe Ziffer 5.1.1.3). Dies zu erfragen wurde im bisherigen Fragebogen schon versucht (Frage: Wann und wie lange haben sie zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden Medikamente eingenommen?), wobei die Patientinnen leider sehr ungenaue Angaben machten oder sich nicht erinnern konnten. Hier wäre entweder ein prospektives Studiendesign oder eine Umformulierung des Fragebogens überlegenswert. Eventuell könnte das Anschreiben auch an die behandelnden Frauen- und Hausärzte der Patientinnen geschickt werden.

---

<sup>249</sup> Feige A., 2006, S. 829

<sup>250</sup> Tokairin Y., 2006, S. 89-99



- Bei einer Ausweitung der Studie wäre es sinnvoll, mit in die Auswertung einzubeziehen, welche Patientin getestete Mutationsträgerin ist und welche Mutation sie jeweils trägt. Diese Daten sind im Verbundprojekt erfasst, wurden hier aber aufgrund der kleinen Fallzahl nicht verwendet, da damit die Gruppen unauswertbar klein geworden wären.
- Lokalisation des Kolonkarzinoms. Die Lokalisation des Kolonkarzinom sollte in proximal und distal unterschieden werden, da dies nach R. Troisi und M. Mandelson<sup>251</sup> möglicherweise einen Einfluss auf die Hormonabhängigkeit des Karzinoms hat. Diese Daten sind im Verbundprojekt bereits erfasst und wurden hier aufgrund der geringen Fallzahl, nicht ausgewertet, was aber bei größeren Fallzahlen sinnvoll wäre.
- Inzidenz von kolorektalen Adenomen bei Frauen unter Hormontherapie und bei Frauen ohne Hormontherapie. Da, wie unter Ziffer 5.1.1.1 dargestellt, auch die Entstehung von kolorektalen Adenomen, im Sinne von Vorstufen zum Kolonkarzinom, eine Hormonabhängigkeit aufweist, sollte deren Inzidenz miterfasst werden.

### 5.5.2 Veränderungen im Studiendesign

Bei der Frage nach dem Einfluss einer Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden auf das Kolonkarzinomrisiko bei HNPCC-Patientinnen handelt es sich um einen wichtigen Punkt in der postmenopausalen Frauengesundheit. Leider zeigte sich im Pilotprojekt, dass die genaue Beantwortung dieser Frage aus verschiedenen Gründen mit dem vorliegenden Studienkonzept nur schwer möglich ist. Diese sollen nachfolgend dargestellt werden. Außerdem soll ein Vorschlag zur entsprechenden Veränderung des Studienkonzeptes gemacht werden.

Einer der größten Nachteile einer retrospektiven Erhebung ist die unvollständige Datenerfassung. Fragen nach detaillierten Angaben bezüglich Erkrankungszeitpunkten, Hormonpräparaten, Zweiterkrankungen, etc. konnten größtenteils von den Patientinnen nicht beantwortet werden, was die Auswertung der Fragebögen sehr erschwerte. Daher wäre es sehr sinnvoll, hier das Studiendesign von retrospektiver Datenerfassung zu einem prospektiven Studienaufbau zu verändern.

Ein weiterer Nachteil der retrospektiven Erhebung liegt darin, dass nur erkrankte Patientinnen befragt wurden. Bisher gibt es keine Studie mit bereits an Kolonkarzinom erkrankten Patientinnen, die den Einfluss der Hormontherapie auf den Erkrankungszeitpunkt untersucht hat. Unsere Vermutung, dass es durch die postmenopausale Hormontherapie zu einer zeitlichen Verschiebung des Erkrankungszeitpunktes nach hinten kommen könnte, bezog sich auf die unter Ziffer 1.6.1 dargestellten Beobachtungen, dass Frauen später an sporadischem Kolonkarzinom erkranken als Männer. Es gibt jedoch keine veröffentlichten Daten, ob dieser geschlechtsspezifische Unterschied auch bei HNPCC-Patienten/innen vorliegt. Alle im

---

<sup>251</sup> Mandelson M., 2003, S. 979-984; Troisi R., 1997, S.130.

Verlauf dieser Arbeit zitierten Studien zu Hormontherapie und Kolonkarzinom beziehen sich auf Erkrankungswahrscheinlichkeiten und -inzidenzen. Der einzige, bei bereits erkrankten Patientinnen untersuchte Faktor, bezieht sich auf die Mortalität. Die Mortalität können wir im bisherigen Studiendesign ebenfalls nicht erfassen, da bisher keine Weiterbeobachtung der Patientinnen nach Erkrankung an Kolonkarzinom stattfindet, wohingegen eine Erfassung der Mortalität an Kolonkarzinom unter Hormontherapie bei prospektivem Studiendesign sehr einfach möglich wäre.

Die Umwandlung des Studiendesigns von retrospektiver Fragebogenaktion in eine prospektive Beobachtungsstudie wäre sehr leicht umzusetzen, da das gesamte Verbundprojekt „Vererbbarer Dickdarmkrebs“ insgesamt prospektiv ausgerichtet ist. Patientinnen werden eingeschlossen, sobald die so genannten „Amsterdam“- oder „Bethesda“-Kriterien erfüllt sind, und anschließend in festen Vor- und Nachsorgeschemata weiterbeobachtet. Es wäre also möglich, jede registrierte Patientin zum Zeitpunkt der Menopause zu Hormoneinnahme zu befragen und sie weiter zu beobachten. So könnte nicht nur erfasst werden, ob Hormontherapie bei HNPCC-Patientinnen den Zeitpunkt der Ersterkrankung verändert, sondern auch, ob Hormontherapie die Erkrankungswahrscheinlichkeit verändert, und diese Daten könnten mit den aus Studien bekannten Daten bei nicht erblich vorbelasteten Patientinnen (siehe Ziffer 1.5) verglichen werden. Auch beim Eintreten des Erkrankungsfalles könnte ein möglicher Einfluss einer Hormontherapie auf die Mortalität und das krankheitsfreie Überleben nach Erstdiagnose (siehe Ziffer 5.3) erfasst werden. Diese Art der Datenerfassung wäre zwar wesentlich aufwendiger, aber auch wesentlich aussagekräftiger als die bisherige Fragebogenaktion.

## 6. Zusammenfassung

Das Kolonkarzinom stellt in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau dar.<sup>252</sup> Es scheint geschlechts- und hormonabhängige Unterschiede im Erkrankungsalter, der Erkrankungswahrscheinlichkeit und der Mortalität zu geben. Frauen erkranken insgesamt etwa 5 Jahre später an Kolonkarzinom als Männer.<sup>253</sup> In großen internationalen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit, an einem sporadischen Kolonkarzinom zu erkranken, durch postmenopausale Hormontherapie deutlich (um bis zu 37 %) verringert.<sup>254</sup> Auch die Mortalität nach Erkrankung an Kolonkarzinom lässt sich durch postmenopausale Hormontherapie senken.<sup>255</sup> Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Frauen unter postmenopausaler Hormontherapie weniger mikrosatelliteninstabile Kolonkarzinome entwickelten als Frauen ohne Hormontherapie.<sup>256</sup> Die Mikrosatelliteninstabilität ist eines der charakteristischen Merkmale der Kolonkarzinome von Frauen mit HNPCC-Syndrom.<sup>257</sup>

Das HNPCC-Syndrom ist die häufigste erbliche Tumorerkrankung bei gastrointestinalen Tumoren und macht 5-10 % aller Kolonkarzinome aus.<sup>258</sup> Diese Patientinnen haben ein Lebenszeitrisko von 70 % für die Erkrankung an einem Kolonkarzinom.<sup>259</sup> Das HNPCC-Syndrom disponiert des weiteren nicht nur für kolorektale Karzinome, sondern auch für Karzinome des Endometriums, des Magens, der ableitende Harnwege, des hepatobiliären Systems, des Dünndarms, des Ovars, des Gehirns und eventuell der Mamma.<sup>260</sup> Da diese Patientinnen physisch und psychisch schwer durch ihre Erkrankungen und ihre erbliche Erkrankungsdisposition belastet sind, ist gerade für dieses Patientinnenkollektiv ein sehr hoher Beratungs- und Vorsorgebedarf auf der Grundlage fundierter wissenschaftlicher Daten erforderlich. Aktuell läuft deutschlandweit das Multicenter-Verbundprojekt der deutschen Krebshilfe „Familiärer Darmkrebs“, in dem Patienten mit HNPCC-Syndrom und deren Familien registriert sind.<sup>261</sup> Ziel dieses Projektes ist die Beratung, Vorsorge und Therapie dieser Patienten zu standardisieren und zu verbessern.

Im vorliegenden Pilotprojekt wurde anhand eines kleinen Vortestkollektives aus dem Patientenkollektiv des Studienzentrums TU-München (Klinikum rechts der Isar) der Multicenterstudie „Familiärer Darmkrebs“ die Durchführbarkeit und die Auswirkungen des Einflusses von postmenopausaler Hormontherapie auf das Ersterkrankungsalter an Darmkrebs bei HNPCC-Patientinnen untersucht.

---

<sup>252</sup> Schubert-Fritschle G., 2004, S. 29

<sup>253</sup> Schallhorn A., 2006, S. 117

<sup>254</sup> Kiechle M., 2003, S. 72

<sup>255</sup> Slattery M.L., 1999, S. 467

<sup>256</sup> Slattery M.L., 2001, S. 126

<sup>257</sup> Vogelsang H., 2001, S. 17; Möslein G., 2003, S. 6 ff.

<sup>258</sup> Vogelsang H, Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, 2000, S. 6

<sup>259</sup> Seifert-Klauss V., 2004, S.2

<sup>260</sup> Vogelsang H., 2001, S. 15

<sup>261</sup> Verbundprojekt der deutschen Krebshilfe „Familiärer Darmkrebs“, 2008

Entgegen unseren Erwartungen zeigte sich bei HNPCC-Patientinnen im Pilotprojekt kein Vorteil durch postmenopausale Hormontherapie mit Östrogenen oder Östrogen-/Gestagen-Kombinationen. Frauen mit Hormontherapie (n = 8) erkrankten im Pilotprojekt (n = 13) im Mittel sogar 1,5 Jahre früher als Patientinnen ohne Hormontherapie (n = 5). Das mediane Erkrankungsalter bei Patientinnen die Hormone eingenommen hatten betrug 57,5 Jahre (n=8). Das mediane Erkrankungsalter bei Frauen die keine Hormone eingenommen hatten betrug 61 Jahre (n=5). Die Frauen mit Hormontherapie erkrankten folglich im Pilotprojekt im Median sogar 3,5 Jahre früher als Patientinnen ohne Hormontherapie.

Weitere untersuchte Risikofaktoren wie Lebensstil insbesondere sportliche Betätigung, Reproduktionsanamnese, Body-Mass-Index, Ernährungsgewohnheiten und Vorerkrankungen scheinen dieses Ergebnis im vorliegenden Kollektiv nicht zu beeinflussen. Ein „Healthy User Bias“ oder ein „Screening Bias“ scheinen die Ergebnisse im Pilotprojekt nicht zu verfälschen.

Mögliche Erklärungen für das frühere Erkrankungsalter bei Patientinnen mit HNPCC-assoziiertem Kolonkarzinom mit Hormontherapie ergeben sich aus der aktuellen Datenlage zu HNPCC und Kolonkarzinom. So entwickeln sich bei Patientinnen mit HNPCC-Syndrom Adenome und Kolonkarzinome im Gegensatz zu sporadischen eher im proximalen Kolon. In dieser Lokalisation ließ sich die für distale Adenome und Karzinome in vielen Studien belegte Risikoreduktion durch Hormontherapie jedoch nicht nachweisen.<sup>262</sup> Außerdem zeigte sich in Studien, dass die aktuelle Einnahme von postmenopausaler Hormontherapie das Auftreten von mikrosatelliteninstabilen Kolonkarzinomen reduziert. Bei Frauen die im Alter < 60 Jahre für weniger als 5 Jahre Hormone eingenommen haben besteht jedoch eher eine Risikoerhöhung.<sup>263</sup> Möglicherweise waren bei der Mehrzahl der am Pilotprojekt teilnehmenden Patientinnen die bei M. Slattery gezeigten Voraussetzungen für ein erhöhtes Risiko erfüllt.

Des Weiteren zeigte sich in mehreren Studien, dass eine postmenopausale Hormontherapie mit einer deutlichen Reduktion des Risikos an Kolonkarzinom zu versterben einherging. Die Assoziation zwischen Hormoneinnahme und Überleben war am deutlichsten bei Frauen mit Karzinomen des distalen Kolon wohingegen sich auch hier kein bzw. nur ein geringer Vorteil bei proximal lokalisierten Karzinomen zeigte,<sup>264</sup> so dass auch hier dringend mehr Daten anhand von Patientinnen mit HNPCC-Syndrom bedingtem Kolonkarzinomen gesammelt werden müssten um festzustellen ob die Daten von sporadisch erkrankten Patientinnen auf die hereditären übertragbar sind.

Unsere Daten geben - aufgrund von zu kleinen Fallzahlen - jedoch lediglich Tendenzen oder statistisch nicht signifikante Hinweise. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Ergebnisse zufällig sind, und sie müssten durch eine Ausweitung der Pilotstudie auf die gesamten Patientinnen des Verbundprojektes belegt werden, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Deshalb ist eine Ausweitung unseres Pilotprojektes sehr wünschenswert. Entsprechend den in dieser Arbeit dargestellten Vorschlägen, sollten einige Veränderungen

---

<sup>262</sup> Woodson K., 2001, S. 1799

<sup>263</sup> Slattery M., 2001, S. 128

<sup>264</sup> Mandelson M., 2003, S. 979-984

am Studienkonzept und bei der Datenerfassung vorgenommen werden, um die Aussagefähigkeit der Daten weiter zu erhöhen und weitere relevante Fragestellungen zu bearbeiten. Unter anderem sollte z.B. die Adenomfrequenz untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für Frauen mit HNPCC-Syndrom die bisherige Datenlage über Hormontherapie nicht ausreichend ist, um deren Einfluss auf Malignome, wie das Kolonkarzinom und eventuell auch das Endometriumkarzinom, eingehender zu beurteilen.

Die Hormontherapie sollte daher auch bei Frauen mit HNPCC-Syndrom als Teil in der postmenopausalen Frauengesundheit betrachtet werden, bei der auch Empfehlungen zum Lebensstil und insbesondere zu Themen wie Ernährung, Bewegung, Rauchen und Alkoholgenuss zu berücksichtigen sind. Eine genauere Aussage zum Vorgehen bei HNPCC-Patientinnen lässt sich aus den bisher erhobenen Daten des Pilotprojektes noch nicht ableiten. Die Hormontherapie ist individuell auf jede einzelne Patientin, auf die einzelnen Symptome und den Bedarf an Vorsorge abzustimmen. Dabei sind die Stärke der klimakterischen Beschwerden, der persönliche und familiäre Hintergrund, die Präferenzen und Erwartungen der Frauen und relevante neue Forschungsergebnisse mit zu berücksichtigen.<sup>265</sup>

Die Hormontherapie umfasst derzeit eine große Auswahl an Hormonprodukten und Applikationsarten, die sich in ihren Risiken und Nutzen unterscheiden können. Bei einer Fortführung unserer Studie wäre daher auf die Art der von den Patientinnen verwendeten Präparate und deren korrekte Indikation zu achten um eine indikationsgerechte Medikation der Patientinnen zu gewährleisten.

Die Medikation ist zudem auf die geringste effektive Dosis zu beschränken, die bei manchen Patientinnen unter der gängigen Dosis liegen kann.<sup>266</sup>

Vorraussetzung für die Empfehlung einer Hormontherapie bei einer HNPCC-Patientin ist folglich eine klare Indikation und die ausführliche Aufklärung der Patientin über die aktuelle Datenlage und Nutzen und Risiken in ihrem speziellen Fall. Deshalb bleibt zu hoffen, daß in weiteren Studien statistisch signifikante Ergebnisse im Zusammenhang mit Hormontherapie bei HNPCC-Patientinnen erzielt werden und dadurch eine bessere Versorgung dieser Patientinnengruppe ermöglicht werden kann.

---

<sup>265</sup> Pines A., 2007, S. 933

<sup>266</sup> Pines A., 2007, S. 933

## **Anlage 1: Patientenanschreiben**

Zentrum München-Regensburg  
Multicenterstudie „Vererbbarer Dickdarmkrebs“  
der Deutschen Krebshilfe  
Humangenetik Innenstadt  
Chirurgische Klinik u. Poliklinik Regensburg  
Chirurgische Klinik und Poliklinik rechts der Isar

Betr.: „Fragebogenstudie Dickdarmkrebs und weibliche Hormoneinnahme“  
in Kooperation mit  
Gynäkologische Klinik u. Poliklinik, Klinikum rechts der Isar (Dr. med. V. Seifert-Klauss)  
Gynäkologische Abteilung Kreisklinik Ebersberg (PD Dr. C. Höß)

München, den

Sehr geehrte Patientin,

Sie waren vor einiger Zeit wegen einer Darmkrebserkrankung in Behandlung. In diesem Zusammenhang wurden Sie auch bezüglich Ihrer Familienvorgeschichte hinsichtlich Tumorerkrankungen befragt und in die obige Studie der Deutschen Krebshilfe aufgenommen. Wir hoffen, dass unser Schreiben Sie bei guter Gesundheit erreicht. Um die Vorbeugung und Behandlung von Darmkrebs verbessern zu können, sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen.

Die im Briefkopf angeführte interdisziplinäre Arbeitsgruppe untersucht durch eine Fragebogenaktion den Zusammenhang zwischen weiblichen Hormonen und Darmkrebs. Große Studien haben Hinweise ergeben, dass durch die Einnahme weiblicher Hormone die Häufigkeit von Darmtumorerkrankungen vielleicht beeinflusst werden kann.

**Wir bitten Sie herzlich darum, sich den beiliegenden Fragebogen aufmerksam durchzulesen und wenn möglich vollständig auszufüllen. Sie können auch Ihren Hausarzt oder Ihren Frauenarzt bitten, Ihnen bei Unklarheiten (z.B. bezüglich der eingenommenen Medikamente) zu helfen.**

**Wir würden Sie bitten, den Fragebogen so bald als möglich in dem beiliegenden frankierten Rückumschlag zurückzusenden.**

Die Teilnahme an der Fragebogenstudie ist selbstverständlich freiwillig und kann von Ihnen jederzeit ohne Nennung von Gründen abgelehnt werden. Die Auswertungen erfolgen anonymisiert unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht sowie Einhaltung des Datenschutzgesetzes.

**Wir bedanken uns herzlich für Ihre Mithilfe und verbleiben mit den besten Wünschen für Ihre Gesundheit!**

Dr. med. H. Vogelsang

## Anlage 2: Fragebogen

### Fragebogen zur Studie „Dickdarmkrebs und weibliche Hormoneinnahme“

Bitte versuchen Sie, diesen Fragebogen möglichst vollständig auszufüllen. Sie können auch Ihren Arzt um Hilfe bitten, z.B. um einen Medikamentennamen zu erfahren.

Studiennummer (Leipzig/Scholznummer):

Zutreffendes bitte ankreuzen.

1. Wie alt waren Sie, als bei Ihnen Dickdarmkrebs festgestellt wurde?  
\_\_\_\_\_ Jahre
2. Haben Sie noch Ihre Menstruation (Monatsblutung/Regelblutung)?  
 Nein  Ja
- 2a. Wenn Nein, wann hatten Sie Ihre letzte Menstruation?  
Im Alter von \_\_\_\_\_ Jahren.
- 2b. Hatten Sie in den Wechseljahren verstärkte Blutungen?  
 Ja  Nein  Weiß nicht
3. Haben Sie zur Linderung der Wechseljahresbeschwerden Medikamente eingenommen?  
 Ja  Nein  
 Ich habe keine Wechseljahresbeschwerden verspürt.
- 3a. Wenn Ja, welche verschiedenen Medikamente gegen Wechseljahresbeschwerden haben Sie genommen und für wie lange? (Bitte geben Sie den Namen des Medikaments möglichst genau an.)

Medikament	Dauer der Einnahme
_____	_____ Monate/Jahre
_____	_____ Monate/Jahre
_____	_____ Monate/Jahre

Anmerkungen \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Bitte wenden!

4. Haben Sie beide Eierstöcke noch?  
 Ja  Nein  
 Wenn nicht, wann und warum wurden sie entfernt?  
 Im Alter von \_\_\_\_\_ Jahren  
 Beide Eierstöcke  Nur ein Eierstock  
 Wegen \_\_\_\_\_.
5. Haben Sie Ihre Gebärmutter noch?  
 Ja  Nein  
 Wenn nicht, wann und warum wurde sie entfernt?  
 Im Alter von \_\_\_\_\_ Jahren  
 Wegen \_\_\_\_\_.
6. Haben Sie leibliche Kinder?  
 Keine Kinder  \_\_\_\_\_ (Anzahl) Kinder
7. Haben Sie jemals die Anti-Baby-Pille genommen?  
 Ja, \_\_\_\_\_ Jahre lang  Nein
8. Wie groß sind Sie? Körpergröße: \_\_\_\_\_ cm
9. Wie schwer sind Sie, bzw. waren Sie?  
 Aktuelles Gewicht \_\_\_\_\_ kg  
 Gewicht mit 50 Jahren \_\_\_\_\_ kg  
 Falls Sie Gewichtsveränderungen von mehr als zehn Kilogramm hatten,  
 beschreiben Sie diese bitte (Diät, Krankheit, etc.).  
 \_\_\_\_\_
10. Essen Sie rotes Fleisch (Schwein, Rind, Schaf)  
 Ja  Nein  Selten
11. Sind Sie körperlich, insbesondere sportlich, aktiv?  
 sehr aktiv  regelmäßig aktiv  gelegentlich  selten
12. Haben Sie eine schwerere Erkrankung (z.B. Zuckerkrankheit (Diabetes),  
 Herzbeschwerden oder ähnliches)? \_\_\_\_\_
13. Rauchen Sie?  Ja, seit \_\_\_\_\_ Jahren.  Nein, nie.  
 Nein, habe aufgehört im Alter von \_\_\_\_\_ Jahren.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.



### **Anlage 3:           Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Kaplan-Meier-Kurven über das kumulative Risiko, ein invasives kolorektales Karzinom zu entwickeln nach Behandlungsgruppen in der WHI-Studie mit und ohne Hormontherapie.....	6
	Aus: Clebowski R., Wactawski-Wende J., Ritenbaugh C., Hubbell A., Ascensao J, White E.: Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. The New England Journal of Medicine 350 (2004) S. 997, Kaplan-Meier Plots of the Cumulative Hazard of Invasive Colorectal Cancer, According to Treatment Group.	
Abbildung 2:	Altersverteilung bei Diagnosestellung .....	9
	Aus: Tumorregister München, Jahresbericht 1998 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt kolorektale Karzinome, Zuckerschwerdt Verlag München 1999, Seite 52	
Abbildung 3:	Flussdiagramm diagnostische Verfahrensweisen im Verbundprojekt „Familiärer Dickdarmkrebs“ .....	20
	Aus: Verlängerungsantrag Multicenterstudie „familiärer Dickdarmkrebs“, Stand 18.8.2004, S. 26	
Abbildung 4:	Graphische Darstellung Hormoneinnahme .....	26
Abbildung 5:	Graphische Darstellung der Alterverteilung bei Menopause .....	28
Abbildung 6:	Boxplot Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Einnahme von postmenopausaler Hormontherapie verglichen mit keiner Hormontherapie.....	29
Abbildung 7:	Punktendiagramm Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Einnahme von postmenopausaler Hormontherapie verglichen mit keiner Hormontherapie.....	30
Abbildung 8:	Graphische Darstellung der Lebensläufe der einzelnen Patientinnen .....	34
Abbildung 9:	Graphische Darstellung Korrelation BMI zu Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom .....	36

Abbildung 10:	Punktediagramm Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme .....	37
Abbildung 11:	Boxplot Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme .....	37
Abbildung 12:	Graphische Darstellung Korrelation von Ersterkrankungsalter am Kolonkarzinom mit Parität .....	39
Abbildung 13:	Graphische Darstellung Einfluss von regelmäßigem Verzehr von rotem Fleisch auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom .....	40
Abbildung 14:	Graphische Darstellung Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom .....	41
Abbildung 15:	Anzahl der Darmuntersuchungen nach Behandlungsgruppe (WHI-Studie).....	57

Aus:

Chlebowski R., Wactawski-Wende J., Ritenbaugh C., Hubbell A., White E.: Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women, in: The New England Journal of Medicine. 350 (2004) S. 991-1004

Abbildung 16:	Karzinomspezifisches Überleben bei kolorektalen Karzinomen nach postmenopausaler Hormontherapie laut Chan J., Journal of Clinical Oncology, 2006.....	62
---------------	---	----

Aus:

Chan J., Meyerhardt J., Chan A., Giovannucci E., Colditz G., Fuchs C., Hormone Replacement Therapy and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis, in: Journal of Clinical Oncology 24 (2006) S. 5683, Colorectal cancer-specific survival according to postmenopausal hormone use before diagnosis of colorectal cancer.

#### **Anlage 4: Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Fallzahlkalkulationen .....	25
Tabelle 2:	Datentabelle Erkrankungsalter an Kolonkarzinom bei Einnahme von postmenopausaler Hormontherapie verglichen mit keiner Hormontherapie.....	30
Tabelle 3:	Datentabelle Erkrankungsalter an Kolonkarzinom mit und ohne Adnektomie (AE).....	35
Tabelle 4:	Korrelation BMI zu Alter bei Erkrankung an Kolonkarzinom .....	36
Tabelle 5:	Korrelation zwischen Body-Mass-Index bei Frauen mit und ohne Hormoneinnahme .....	37
Tabelle 6:	Gründe für Hysterektomie und Menopausenstatus bei OP .....	38
Tabelle 7:	Korrelation von Ersterkrankungsalter am Kolonkarzinom mit Parität.....	39
Tabelle 8:	Einfluss von regelmäßigem Verzehr von rotem Fleisch auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom.....	40
Tabelle 9:	Datentabelle: Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Ersterkrankungsalter an Kolonkarzinom.....	41

## Anlage 5: Literaturverzeichnis

- Al-Azzawi F., Wahab M. Estrogen and colon cancer: current issues.  
Climacteric 5 (2002) 3-14
- Anderson G., Limacher M., Assaf A., Bassford T., BlackH., Bonds D., Brunner R., Brzyski R., Caan B., Clebowski R., Curb D., Gass M., Hays J., Heiss G., Hendrix S., Kuller L., Langer R., Lasser N., Robbins J., Waalce R., Wassertheil-Smoller S., Women`s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women`s Health Initiative randomized controlled trial.  
JAMA 291 (2004) 1701-1712
- Ayhan A., Taskiran C., Simsek S., Sever A., Does imediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors?  
Int J Gynecol Cancer 16 (2006) 805-808
- Beckmann M.W., Braendele W., Brucker C., Dören, Emons, Geisthövel, Kiesel, König, Naß-Griegoleit, Ortman, Rabe, Windler Konsensus-Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause.  
Frauenarzt 44 (2003) 138-141
- Beral V., Bull D., Green J. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the million women study.  
Lancet 369 (2007) 1703-1710
- Beral V., Bull D., Reeves G., Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study.  
Lancet 365 (2005) 1543-1551
- Bertz J., Hentschel S., Hundsdörfer G., Kaatsch P., Katalinic A., Lehnert M., Schön D., Stegmaier C., Ziegler Kapitel Darm, in Broschüre "Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends"  
Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut (Hrsg),  
4. Ausgabe Saarbrücken, 2004, 28-30
- Birkhäuser M. Stellungnahmen zur WHI-Studie, Women`s Health Initiative und Hormontherapie: Was gilt?  
Journal für Menopause 9 (2002) 9-13
- Bundesministerium für Bildung und Forschung Hormonersatztherapie, geförderte Vorhaben.  
<http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/970.php>  
Stand 25.11.2005

- Calle E.E, Miracle-McMahill H.L., Thun M.J., Heath C.W. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 87 (1995) 517-523
- Calle E.E. Hormone replacement therapy and colorectal cancer: interpreting the evidence. *Cancer Causes and Control* 8 (1997) 127-129
- Calton B., Lacey J., Schatzkin A., Schairer C., Colbert L., Albanes D., Leitzmann M., Physical activity and the risk of colon cancer among women: a prospective cohort study (United States). *Int J Cancer* 119 (2006) 385-391
- Campagnioli C., Biglia N., Cantamessa C., Lesca L., Simondi P., Insulin like growth factor-I serum level modifications during transdermal estradiol treatment in postmenopausal women: a possible bimodal effect depending on basal IGF I values. *Gynecol Endocrinol* 12 (1998) 259-66
- Chan J., Jeffrey A., Meyerhardt J., Chan T., Giovannucchi E., Colditz G., Fuchs C., Hormone Replacement Therapy and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 24 (2006) 5680-5683
- Chen M.J., Longnecker M.P., Morgenstern H., Recent use of hormone replacement therapy and the prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7 (1998) 227-230
- Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell A, White E, Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine.* 350 (2004) 991-1004
- Colditz G., Estrogen plus Progestin therapy, and risk of breast cancer. *Clin Cancer Res* 11 (2005) 909-917
- Coughlin S., Giustozzi A., Smith S., Lee N., A meta-analysis of estrogen replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*, 53 (2000) 367-75
- Deutsche Krebshilfe Verbundprojekt der deutschen Krebshilfe "Familiärer Darmkrebs"  
<http://www.hnpcc.de/verbundprojekt.htm>  
Stand: 05.04.2008
- Dinger J. C., Heinemann L., Assmann A., Colon cancer risk and different HRT formulations: a case-control study. *BMC Cancer* 7 (2007) 5-9  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/7/76>

- F. Grodstein, M. Stampfer, postmenopausal hormone replacement therapy and mortality.  
New England Journal of Medicine 336 (1997) 1769
- Fearon E., Vogelstein B., A genetic model for colorectal tumorigenesis.  
Cell 61 (1990) 759-67
- Feige A., Rempfen A., Würfel W., Jawny J., Rohde A.,  
Adjuvante Strahlentherapie, Kapitel Uterus  
In: „Frauenheilkunde“  
Feige A. (Hrsg.)  
Urban & Fischer Verlag, München-Jena  
3. Auflage 2006, 769-837
- Fernandez E., Gallus S., Bosetti C., Francesci S., Negri E., La Vecchia C.,  
Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. Int J Cancer 105 (2003) 408-12
- Flesch-Janys D., Köchel A., Koch P., Berger J., Braendele W.,  
Prävalenz postmenopausaler Hormonsubstitution in Hamburg am Beispiel der Verwaltungsdaten der AOK 1998 TK 1999.  
Geburtsh Frauenheilk 61 (2001) 995-1000.
- Francesci S., La Vecchia C. Colorectal cancer and hormone replacement therapy: an unexpected finding.  
Eur J Cancer Prev 7 (1998) 427-438.
- Friedenreich C., Norat T., Steindorf K., Boutron-Ruault M., Pischón T., Mazuir M., Clavel-Cahapelon F., Linseisen J., Boeing H., Bergman M., Navarro C., Gurrea A., Bingham S., Riboli E.,  
Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15 (2006) 2398-2407
- Gambacchiani M., Monteleone P., Sacco A., Genazzani A.,  
Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colonic cancer.  
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 17 (2003) 139-47
- Giovannucci E., Pollak M., Platz E., Hankinson E.,  
A prospective Study of Plasma Insulin-like Growth Factor-1 and Binding Protein 3 and Risk of Colorectal Neoplasia in Women.  
Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention 9 (2000) 345-349
- Giovannucci E., Obesity, gender and colon cancer.  
Gut 51 (2002) 147

- Grodman-Gruen D., Barrett-Connor E., , Effect of replacement estrogen on insulin-like growth factor 1 in postmenopausal women: the rancho bernardo study. J Clin Endocrinol Metab 81 (1996) 4268-71
- Grodstein F., Martinez E., Platz E., Postmenopausal Hormone Use and Risk for Colorectal Cancer and Adenoma. Annals of the Internal Medicine 128 (1998) 705-712
- Grodstein F., Newcomb P., Stampfer M., Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. The American Journal of Medicine 106 (1999) 574-582
- Grodstein F., Stampfer M., Colditz G., Willett W., Manson J., Joffe M., Rosner B., Fuchs C., Speizer F. Postmenopausal hormone therapy and mortality New England Journal of Medicine 25 (1997) 1769-1775
- Heiss G., Wallace R., Garnet L., Anderson L. Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment With Estrogen and Progestin. JAMA 299 (2008) 1036-1045
- Hembach A., Peyman H. HRT-quo vadis? HRT: Aus der Wissenschaft für die Praxis, Bericht vom Jahreskongreß der deutschen Menopause Gesellschaft, Frauenarzt 49 (2008) 414-435
- Herbert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. Cancer Epidemiol Biomark Prev 7 (1998) 653-659
- Holinski-Feder E., Vogelsang H., Gross M., Kopp R., Tympner C., Keller G., Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes. In: „Manual Gastrointestinale Tumoren des Tumorzentrum München“, Sendler A. (Hrsg.) Zuckschwerdt Verlag, München, 7. Auflage 2006, 232-252
- Hözl D., Schubert-Fritschle G., Schmidt M., Tretter W., Engel J., Jahresbericht 1998 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Schwerpunkt kolorektale Karzinome, Tumorregister München W. Zuckschwerdt Verlag, München, 1999, 50-62
- Höß C. Vortrag: Anti-Aging/ Hormontherapie, Davos September 2003, 19. Fortbildungskongreß „Fortschritte der Allergologie, Immunologie und Dermatologie“
- Husmann F. Climacterium feminine, Pathogenese, Früh- und Spät komplikationen, Therapie. Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

- Issa J., Ottaviano Y.L.,  
Celano P., Hamilton S.,  
Davidson E., Baylin S      Methylation of the oestrogen receptor CpG islands links  
ageing and neoplasia in human colon.  
Nat Genet 7 (1994) 536-40
- Jacobson JS, Neugut AI,  
Gabowski GC, et al.      Reproductive risk factors for colorectal adenomatous polyps  
(New York City, NY, United States).  
Cancer Causes Control 6 (1995) 513-518
- Jassam N., Bell S., Speirs V.,  
Quirke P.      Loss of estrogen receptor beta in colon cancer and its  
association with Duke's staging.  
Oncol Rep 14 (2005) 17-21
- Johnson J., Lacey J.,  
Lazovich D., Geller M.,  
Schairer C., Schatzkin A.,  
Flood A.      Menopausal Hormone Therapy and Risk of Colorectal  
Cancer.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18 (2009) 196-203
- Jonat W.,      Anwendungsempfehlungen zur Hormonersatztherapie im  
Klimakterium und in der Postmenopause, Deutsche  
Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Frauenarzt 48 (2007) 725
- Kam G.Y., Leung V., Baxter  
E., Ho K.,      Estrogens exert route and dose dependent effects on insulin  
like growth factor binding protein 3 and acid-labile subunit  
of the IGF ternary complex.  
J Clin Endocrin Metab 85 (2000) 1918-1922
- Kampman E., Potter J.D.,  
Slattery M.I., et al.,      hormone replacement therapy reproductive history and  
colon cancer: a multicenter, case-control-study in the United  
States.  
Cancer Causes Control 8 (1997) 146-158
- Kiechle M., Seiffert-Klauss  
V., Neumann B.      Die medikamentöse Therapie der Wechseljahre.  
In: „Wechseljahre als Chance“  
Knaur- Verlag, München 2003, 1. Ausgabe, 70-88
- La Vecchia C.,      Estrogen-progestogen replacement therapy and ovarian  
cancer: an update.  
Eur J Cancer Prev 15 (2006) 490-492
- Lacey J., Mink P., Lubin J.,  
Sherman M., Troisi R.,  
Hartge P.,      Menopausal hormone replacement therapy and the risk of  
ovarian cancer.  
JAMA 288 (2002) 334-41
- Larsson S. C., Wolk A.      Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-  
analysis of prospective studies.  
Int J Cancer 119 (2006) 2657-2664



- Lasek R., Flesch-Janys D., Köchel A., Koch P., Berger J., Braendele W., Prävalenz postmenopausaler Hormonsubstitution in Hamburg am Beispiel der Verordnungsdaten der AOK 1998 TK 1999. Geburtsh Frauenheilk 61 (2001) 995-1000. <http://www.thiemeconnect.de/ejournals/abstract/gebfra/doi/10.1055/s-2001-19490>
- Lasek R., Müller-Oberlinghausen B. Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/ Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium -Nutzen Risikoabwägung- AVP ( Arzneiverordnung in der Praxis), 1. Auflage 2003, Seite 7
- Lauritzen C.. Östrogen Substitution in der Postmenopause vor und nach behandelten Genital und Mammakarzinomen. In: ed. Menopause Hormonsubstitution heute Lauritzen C, (Hrsg.) Aescupes, Basel, Schweiz (1993) 76-88.
- Lee I.M. Physical activity and cancer prevention—data from epidemiologic studies. Med Sci Sports Exerc 35 (2003) 1823-1827
- Leodolter S., Stummvoll W., Stellungnahme zur peri- und postmenopausalen Hormonersatztherapie und Empfehlungen für die Praxis. OEGGG, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, <http://www.oeggg.at/> Stand 2.12.2004
- Lindblad M., Garcia Rodriguez L., Chandanos E, Lagergren J., Hormone replacement therapy and the risk of oesophageal and gastric adenocarcinomas. Br J Cancer 94 (2006) 136-41
- Loinitier P., Wildrick D., Bomann B., The effects of steroid hormone receptors on a human colon cancer cell line in vitro. Anticancer Res 12 (1992) 1327-30
- Mandelson M., Miglioretti D., Potter J.D. Hormone replacement therapy in relation to survival in women diagnosed with colon cancer. Cancer Causes Control 14 (2003) 979-984
- Marinetti V., Picariello L., Tognarini I., Brandi M., ERbeta is a potent inhibitor of cell proliferation in the HCT8 human colon cancer cell linethrough regulation of cell cycle components. Endocr Relat Cancer Jun 12 (2005) 455-69
- McMichael A., Potter J.D., Host factors in carcinogenesis: certain bile acid metaboloc profiles that selectively increase the risk of proximal colon cancer. J Natl Cancer Inst 75 (1985) 185-191

- Medical Tribune                      Östrogen-Monotherapie-Arm abgebrochen. Gynecol Tribune Bericht, <http://www.medical-tribune.de/GMS/bericht/abgebrochen>  
Stand 02.12.2004
- Medical Tribune                      Nach WHI und MWS Welchen Stellenwert hat die Hormontherapie?  
Medical tribune Bericht,  
<http://www.medical-tribune.de/GMS/bericht/stellenwert>  
Stand 02.12.2004
- Metka M.,                                      Hormone zur Reduktion des Kolonkarzinom-Risikos?  
<http://www.universimed.com/stage/networkcenter.php>  
Stand 02.12.2004
- Möslein G.                                    Prävention, Information, vererbbarer Dickdarmkrebs: Vorsorge, Vorbeugung und Nachweis  
www.Krebs-NRW.de  
Stand: 12/2002
- Möslein G., Schackert H.K.,            Prädiktive Diagnostik und präventive Chirurgie – HNPCC und FAP  
Was gibt es neues in der Chirurgie? Berichte zur chirurgischen Fort und Weiterbildung  
Meßmer, Witte  
Ecomed Verlagsgesellschaft, Jahresband 2003, Landsberg/Lech
- Muller A., Beckmann C.,                Prevalence of the mismatch repair deficient phenotype in colonic adenomas arising in HNPCC-Patients: results of a 5-year follow up study.  
Wesrphal G., Bocker  
Edmonston T., Friedrichs N.,  
Ruschoff J.,                                    Int J Colorectal Dis 21 (2006) 632-641
- Muller A., Edmonston T.,                Exclusion of breast cancer as an integral tumor of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer.  
Corao D., Rose D., Palazzo  
J., Fishel R.,                                    Cancer Res 62 (2002) 1014-1019
- Müller M.,                                    Kapitel Polypen des Kolons.  
In: Chirurgie für Studium und Praxis,  
Medizinische Verlags und Informationsdienste,  
7. Auflage 2004/2005, Breisach, S.180
- Müller M.,                                    Kapitel Kolonkarzinoms.  
In: Chirurgie für Studium und Praxis,  
Medizinische Verlags und Informationsdienste,  
7. Auflage 2004/2005, Breisach,S.182

- Müller M., Kapitel Magenkarzinom.  
In: Chirurgie für Studium und Praxis,  
Medizinische Verlags und Informationsdienste,  
7. Auflage 2004/2005, S.162
- Multicenterstudie  
vererbbarer Darmkrebs Homepage der Multicenterstudie vererbbarer Darmkrebs  
<http://www.hnpcc-studie.de>  
Stand 01/2005
- Murphy T.K., Calle E. ,  
Rodriguez C. , Body Mass Index an Colon Cancer Mortality in a Large  
Prospective Study.  
Am J Epidemiol 152 (2000) 847-849
- Nachtigall L.E., Menopause Matters, Colorectal Cancer- Does Estrogen Play  
a Protective Role?  
[http://www.Femalepatient.com/html/arc/sig/meno/articles/article\\_3.asp](http://www.Femalepatient.com/html/arc/sig/meno/articles/article_3.asp)  
Stand 02.12.2004
- Nanda K., Bastian L.A.,  
Hasselblad V., Simel D.L., Hormone replacement therapy and the risk of colorectal  
cancer: a meta-analysis.  
Obstet Gynecol. 93 (1999) 880-888
- Newcomb P., Storer B. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel  
cancer.  
J Natl Cancer Inst 87 (1996) 1067-1071
- Peipins L., Newmann B.,  
Sandler R., Reproductive history, use of exogenous hormones, and risk  
of colorectal adenomas.  
Cancer Epidemio Bio Prev 6 (1997) 671-678
- Persson I., Yuen J.,  
Bergkvist L., Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen  
and estrogen-progestin replacement therapy: a long term  
follow-up of a Swedish cohort.  
Int J Cancer 67 (1996) 327-332
- Pines A., Sturdee D.,  
Birkhäuser M., Schneider H.,  
Gambacciani M., Panay N., Aktualisierte Empfehlungen der IMS zur postmenopausalen  
Hormontherapie.  
Frauenarzt 48, 10 (2007) 933
- Potter J.D., Colorectal cancer : molecules and populations.  
J. Natl. Cancer Inst 91 (1999) 916-932
- Potter J.D., Bostick R.M.,  
Grandits G.A., et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk  
of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota  
Cancer Prevention Research Unit case-control study.  
Cancer Epidemiol Biomark Prev 5 (1996) 779-784

- Pschyrembel  
Klinisches Wörterbuch  
258. Auflage,  
de Gruyter Verlag Berlin-New York 1998
- Rabe T.  
Hormonersatztherapie eine Risiko-Nutzen-Analyse  
Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie  
und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF).  
Zentralbl Gynekol 123 (2001) 418-424  
<http://www.thieme-connet.com/DOI/DOI?10.1055/s-2001-16864>  
Stand 31. 07. 2002
- Rauthe G., de Waal J.,  
Harbeck N., Höß C., Rack  
B., Rupp J., Wolf C.  
Hormonelle Substitutionstherapie und Mammakarzinom,  
In: „Manual Mammakarzinome des Tumorzentrum  
München“,  
Janni W. (Hrsg.)  
Zuckschwerdt Verlag, München,  
11. Auflage 2007, 216-219
- Rimann T., Dickmann P.,  
Nilsson S., Correira N.,  
Nordliner H., Magnusson C.,  
Hormone replacement therapy and the risk of invasive  
epithelial ovarian cancer in Swedish women.  
J Natl Cancer Inst 94 (2002) 497-504
- Risch H., Howe G.  
Menopausal hormone use and colorectal cancer in  
Saskatchewan: a record linkage cohort study.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 4 (1995) 21-28
- Roder J., Stein H., Fink U.  
Kapitel HNPCC-Syndrom  
In: „Therapie Gastrointestinaler Tumoren“  
Springer Verlag, Heidelberg  
1. Auflage 2000, 69-75
- Roder J., Stein H., Fink U.,  
Kapitel Hereditäre Tumordispositionserkrankungen.  
In: „Therapie Gastrointestinaler Tumoren“,  
Springer Verlag, 2000, Heidelberg, 66-75
- Rodriguez C., Patel A., Calle  
E., Jacob E., Thun M.,  
Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality  
in a large prospective study of US women.  
JAMA 285 (2001) 1460-1565
- Salpeter S., Walsh J.M.,  
Greyber E., Orminston T.M.,  
Salpeter E.E.,  
Mortality asociated with hormone replacement therapy in  
younger and older women: a meta-analysis.  
J Gen Int Med 7 (2004) 791-804
- Sandhu M.S., Dunger D.,  
Giovannucchi E.,  
Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), IGF Binding  
Proteins, The Biologic Interactions and Colorectal Cancer.  
Journal of the National Cancer Institute 94 (2002) 972-980

- Schallhorn A., Kollings F., Tympner C., Gross M., Wagner A., Wichmann M., Lersch C., Zellmann., Kapitel Kolonkarzinom. In: „Manual Gastrointestinale Tumoren“ des Tumorzentrums München, A. Sandler (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag, München 2006, 117-160
- Schallhorn A., Siebeck M., Bumm R., Gross M., Günther B., Heiss M., Huber F., Lamerz R., Lau U., Lersch C., Roder J., Sackmann M., Zollner W. Kapitel Kolonkarzinome; Manual Gastrointestinale Tumoren, des Tumorzentrums München, Heiss M (Hrsg.), Zuckschwerdtverlag, München, 2001, 6. Auflage, 215-241 <http://tzm.web.med.uni-muenchen.de> Stand 01/2002
- Schindler A. Langzeit-Gestagenanwendung und Kolonadenom bzw. -karzinom Frauenarzt 47 (2006) 840-842
- Schmid M. Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerze (Cimicifuga racemosa, Cimifemin) bei Menopausenbeschwerden. Therapiebeobachtungen und Praxisbedingungen. Journal für Menopause 12 (2005) 27-32
- Schneider H.P.G., Aktualisierte Empfehlungen der IMS zur postmenopausalen Hormontherapie. Frauenarzt 48 (2007) 932-935
- Schott K. Titel: „Lügen, Lügen, Lügen“ <http://www.fidgesundheitswissen.de/spezial/gfr1194/> Stand 28.11.2005,
- Schubert-Fritschle G. , Hölscher G., Schmidt M., Eckel R., Engel J., Tretter W., Hölzel D., Jahresbericht 2001/ 2002, des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München, Zuckschwerdtverlag , München, 2004, 18-24
- Seiffert-Klauss V. Nutzen und Risiken der Hormonersatztherapie-Projekt-Skizze. Description of Study Proposal. Antrag auf Förderung durch die BMBF, 2004, 1-12
- Siegmund-Schlulze N., Zylka Menhorn V., Leinmüller R., Meyer R., Hormontherapie und Brustkrebs. Ein Blick auf die Datenlage. Deutsches Ärzteblatt 105 (2008) 234-238
- Singh S., Sheppard M., Langman M. Sex differences in the incidence of colorectal cancer: an exploration of estrogen and progesterone receptors. Gut 34 (1993) 611-615
- Slattery M., Samowitz W., Holden J., Estrogen and progesterone receptors in colon tumors. Am J Clin Pathol 113 (2000) 364-368

- Slattery M.L., Ballard-Barbash R., Edwards S.,  
Body mass index and colon cancer: an evaluation of the modifying effects of estrogen (United States).  
Cancer causes control 14 (2003) 75-84
- Slattery M.L., Potter J.D.  
Estrogens reduce and Withdrawal of Estrogens increase Risk of Mikrosatellite Instability-positive Colon Cancer.  
Cancer Research 61 (2001) 126-130
- Slattery M.L., Potter J.D.  
Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA).  
Cancer Causes Control 10 (1999) 467-473
- Smirnoff P., Liel Y., Gnaisky J. et al.,  
The protective effect of estrogen against chemically induced murine colonic carcinogenesis is associated with decreased CpG island methylation and increased mRNA and protein expression of the colonic vitamin D receptor.  
Oncology Research 11 (1999) 255-264
- Starke K.,  
Postmenopause und Sexualität.  
Beilage im Frauenarzt 48 (2007) 5
- Stumpfe M.,  
Prävention - unser tägliches Brot?!  
Frauenarzt 49 (2008) 104
- Sturgeon S., Schairer C., Brinton L., Pearson T., Hoover R.  
Evidence of a healthy estrogen user survivor effect.  
Epidemiology 6 (1995) 227-231
- Tanaka Y., Kato K., Mibu R., Uchida S., Asanoma K., Hishimaoto K., Nozaki M., Wake N.  
Medroxyprogesterone acetate inhibits proliferation of colon cancer cell lines by modulating cell cycle-related protein expression.  
Menopause 15 (2008) 442-453
- Teichmann A.T.  
Neues von der HRT- Kommando zurück. In: „Periodikum 1/2004 Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.“  
R. Rauskolb (Hrsg),  
Northeim, 2004, 21-23
- Terry P.D., Miller A.B., Rohan T.E.,  
Obesity and colorectal cancer risk in women.  
Gut 51 (2002) 191-194
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine,  
Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women.  
Fertility and sterility 81 (2004) 237-238

- Tokairin Y., Kakinuma S., Arai M., Nishimura M., Shimada Y., Accelerated growth of intestinal tumors after radiation exposure in MLH1-knockout mice: evaluation of the late effect of radiation on a mouse model of HNPCC. Int J Exp Pathol 87 (2006) 89-99
- Troisi R., Fraumeni J.F. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer (United States). Cancer Causes and Control 8 (1997) 130-138
- Valet A. Kapitel Endokrinologie, Klimakterium. In: „Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe“ Goerke K., Steller J., Valet A., (Hrsg), Urban und Fischer, München 2003, 6. Auflage, 624-638
- Vestergard P., Herrmann A., Orskov H., Mosekilde L., Effect of sex hormone replacement therapy on the insulin like growth factor system and bone mineral: a cross-sectional and longitudinal study in 595 perimenopausal women participating in the danish osteoporosis prevention study. J Clin Endocrin Metab 84 (1999) 2286-2290
- Vogelsang H. Studienprotokoll, Verbundprojekt „familiärer Dickdarmkrebs“, Stand 23.02.2000
- Vogelsang H. Verlängerungsantrag Multicenterstudie „familiärer Dickdarmkrebs“, Stand 18.8.2004
- Vogelsang H., Grundei T., Ott K., Keller G., Hereditäre Tumordispositionserkrankungen. In: „Therapie gastrointestinaler Tumoren“ Roder J. D., Stein H. J., Fink U., (Hrsg) Springer Verlag Berlin Heidelberg 2000, 66-75
- Vogelsang H., Holinski-Feder E., Gross M., Keller M., Kopp R., Lohse P., Müller Y., Neutzling A. Hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts. In: „Manual Tumorzentrum München“, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Gastrointestinaler Tumoren, Heiss M.M. (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag München, 6. Auflage 2001, 3-24
- Wada-Hiraike O., Yano T., Nei T., Matsumoto Y., Taketani Y., The DNA mismatch repair gene hMSH2 is a potent coactivator of oestrogen receptor alpha. Br J Cancer 92 (2005) 2286-2291
- Wikipedia Healthy user bias [http://en.wikipedia.org/wiki/Healthy\\_user\\_bias](http://en.wikipedia.org/wiki/Healthy_user_bias) Stand: 07.04.2008
- Woodson K., Lanza E., Tangrea J., Hormone Replacement Therapy and Colorectal adenoma Recurrence Among women in the Poly Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 93 (2001) 1799-805

Writing Group for the  
Women`s Health Initiative  
Investigators

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy  
Postmenopausal Women: Principal Results From the  
Women`s Health Initiative Randomized Controlled Trial.  
JAMA 288 (2002) 321-333

Wu-Williams A., Lee M.,  
Whittermore A., Gallagher  
R., Jiao D., Zheng S., Jung  
D.

Reproductive factors and colorectal cancer risk among  
Chinese females.  
Cancer Res 51 (1991) 2307-2311



## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere bedanke ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. med. C. Höß für die Überlassung des Themas, die herzliche Unterstützung und individuelle Betreuung.

Desweiteren danke ich Frau Priv.-Doz. Dr. med. V. Seifert-Klauss und Priv.-Doz. Dr. med. H. Vogelsang für die freundliche Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt Tina Hermann und Georg Lindner, die fortwährend durch Motivation, technische Unterstützung und Aufmunterung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern, Monika und Wilfried Gronbach, die mir das Studium der Medizin und die Voraussetzungen für die Promotion ermöglicht haben.