

**Geburtsgröße und das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln: eine prospektive populationsbasierte Studie.**

**Kommentatoren: Dr. W. Rimili, Prof. Dr. K. Beckh, Medizinische Klinik II, Stadtkrankenhaus Worms gGmbH**

Kommentar: 08.03.2007

**Birth size and colorectal cancer risk: a prospective population based study**

**Nilsen TIL, Romundstad PR, Troisi R, Potischman N, Vatten LJ  
Gut 2005;54:1728-1732.**

**Abstract**

**Hintergrund**

Untersuchung, ob die Größe bei Geburt das Risiko für ein kolorektales Karzinom im Erwachsenenalter beeinflusst.

**Studiendesign**

Eine Kohorte aus norwegischen Männern und Frauen, die über Geburtsaufzeichnungen von Hebammen identifiziert und einen langen Zeitraum über die Norwegian Cancer Registry beobachtet wurden.

**Teilnehmer**

16016 Frauen und 19681 Männer die zwischen 1920 und 1958 geboren wurden und 1960 am Leben waren.

**Outcome**

Inzidenzraten-Quotienten (RRs) für das kolorektale Karzinom mit 95% Konfidenzintervall und zweiseitigen p-Werten eines Trends über die Kategorien der Geburtsgrößen.

**Ergebnisse**

Männer, die bei Geburt kleiner als 51 cm waren, hatte ein nahezu zweifach höheres Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln als Männer, die 53 cm oder größer waren. Die Daten wurden für die Geburtskohorte, Alter der Mutter bei Geburt, Dauer der Gestation, Gestationshypertonus oder Präeklampsie, Geburtsverlauf, Größe der Mutter und Indikatoren des sozioökonomischen mütterlichen Status adjustiert. Die Assoziation stellte einen linearen Trend zwischen den Kategorien der Geburtsgröße dar (Ptrend=0,03). Bei den Männern wurden ähnliche Beziehungen zu Geburtsgewicht und Kopfumfang gefunden. Bei den Frauen gab es keine Assoziation zwischen irgendeiner dieser Geburtsmaße und dem Risiko für ein kolorektales Karzinom.

Schlußfolgerung: Die Ergebnisse lassen vermuten, daß bei Männern, aber nicht bei Frauen, die relativ kurz bei Geburt sind, ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom im Erwachsenenalter besteht. Das impliziert, daß das intrauterine Wachstum bedeutend für die kolorektale Karzinogenese sein kann.

## **Kommentar**

Die meisten Karzinomfälle werden im Alter über 60 Jahre diagnostiziert. Eine Vielzahl von Studien untersucht die Einflüsse der Umweltfaktoren wie Ernährung, Rauchen, Bewegung, Streß, überwiegend retrospektiv im Zeitraum unmittelbar vor der Krebdiagnose. Nur wenige prüfen den Einfluß der Organogenese und des uterinen Wachstums auf die Krebsentwicklung. Es gibt eine geringe Zahl an Parametern in dieser Phase, wie Geburtsgröße, Geburtsgewicht, Kopfumfang, die in ihrer Bedeutung für die Erwachsenenphase gemessen werden können. Jetzt liegt eine große prospektive Studie aus Norwegen mit diesen Daten vor.

Bereits 1877 vermutete der deutsche Pathologe Julius Cohnheim, daß intrauterine Ereignisse für die Entwicklung eines Karzinoms im späteren Leben verantwortlich sein könnten und zeigte die Gleichheit zwischen embryonalen Zellen und Krebszellen auf.<sup>1</sup> Eine interessante Studie zeigte die Verbindung zwischen dem Einkommen der Eltern und der Mortalität der Kinder im Erwachsenenalter auf.<sup>2</sup> Es wurde eine starke Relation zwischen Einkommen der Eltern und Sterblichkeit an Krebs beschrieben, während das eigene Lebenseinkommen wichtiger für Herz-Kreislaufkrankheiten als Todesursache schien.

Jetzt liegt erstmals eine große prospektive Studie aus Norwegen vor, die einen linearen Trend zwischen der Geburtsgröße und dem Risiko eines kolorektalen Karzinoms (KRK) aufzeigen kann. Männer, die bei Geburt kleiner als 51 cm waren, hatten ein nahezu zweifach erhöhtes Risiko, ein KRK zu entwickeln. Die Daten wurden für Confounder wie Gestationslänge, Größen der Mutter etc. korrigiert. Während der intrauterinen Organentwicklung wird die Empfänglichkeit für eine Karzinogenese angelegt. Zum Einen spielen Onkogene, Tumorsuppressorgene und DNA-Reparaturgene eine Rolle, zum anderen Mitoserate, Apoptose und Angiogenese. Beim kolorektalen Karzinom müssen ca. 7 oder 8 Gene alteriert werden, um die Karzinomentwicklung in Gang zu setzen.<sup>3</sup> Dies sind sicherlich Faktoren, die während der Intrauterinzeit stark beeinflußt werden können. Die Zeitdauer bis zur Entwicklung eines diagnostizierbaren Karzinoms ist jedoch sehr lang.

Für Brustkrebs ist die Relation genau umgekehrt. Größere Körperlänge bei Geburt erhöhte das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.<sup>4</sup>

Niedriges Geburtsgewicht wird mit Insulinresistenz und metabolischen Störungen assoziiert, die bis in das Erwachsenenalter reichen. Hyperinsulinämie bewirkt hohe Level an Insulin like growth Factor I, welcher wiederum das Karzinomwachstum bedingt. Dass die Frauen keine Assoziation mit der Geburtsgröße und dem KRK haben, kann eventuell an unterschiedlichen Hormonspiegeln, vor allem dem Östrogen liegen. Frauen, die in der Menopause eine Hormonersatztherapie erhalten, scheinen ein niedrigeres Risiko für ein KRK zu haben.<sup>5</sup> Allerdings ist die Zahl der Erkrankten in dieser Studie gering und die Kohorte im Follow up bis 2001 noch sehr jung.

Bevor man jetzt seine Geburtsdaten überprüft, um das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, einzuschätzen, sollte bedacht werden, daß die Ernährung und der Lebensstil eine entscheidende Rolle in der Karzinogenese spielt. Die Empfänglichkeit für ein kolorektales Karzinom mag intrauterin festgelegt werden, die tatsächliche Erkrankung kann allerdings wesentlich durch Umweltfaktoren beeinflußt werden.

Zu diesen Faktoren zählen bereits die Rauch-, Trink- und Ernährungsgewohnheiten während der Schwangerschaft, sowie etwaige Strahlenexpositionen.

- 1) Cohnheim, J. Ueber Entzündung und Eiterung. Path. Anat. Physiol. Klin. Med. 40, 1-79 (1867).
- 2) Palme M, Sandgren S. 2004. Parental income, lifetime income and mortality. Mimeo, Departement of Economics, Stockholm University. <http://people.su.se/~palme/Demo.html>.
- 3) Fodde R, Smits R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. Nat Rev Cancer 2001;1:55-67.
- 4) Vatten LJ, Nilsen TI, Tretli S, Trichopoulos D, Romundstad PR. Size at birth an drisk of breast cancer: prospective population-based study. Int J Cancer 2005;114:461-4.
- 5) Chlebowski RT, Wachawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:991-1004.