

ZÜRCHER GESPRÄCHSKREIS

Hormonale Kontrazeption bei Frauen mit BRCA1/2-Mutationen

M. Birkhäuser, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, C. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

Patientinnen mit hereditärem Mammakarzinom (etwa 5–6 % der Mammakarzinome) (1) stellen bei der Festlegung von Therapien mit hormonell aktiven Substanzen eine spezielle Gruppe dar. Fragen des Nutzens oder Schadens sind besonders abzuwägen. Zu den schwierigen Situationen zählen daher auch die Optionen einer hormonalen Kontrazeption (2).

Die häufigsten Mutationen bei diesen Patientinnen finden sich im BRCA1-Gen (etwa 77%) und im BRCA2-Gen (etwa 20%) (1). Die Produkte beider Gene sind bei der Reparatur von DNA-Fehlern aktiv. Warum es bei Mutationen dieser Gene und somit Ausfall der Reparaturkompetenz speziell in reproduktiven Organen (Mammae, Ovarien, Endometrium, Prostata) gehäuft zu Tumoren kommt, ist nicht bekannt.

Es wird allgemein akzeptiert, dass für Effekte von Sexualsteroiden auf das Tumorwachstum die entsprechenden Rezeptoren vorhanden sein müssen. Mammakarzinome bei Patientinnen mit Mutationen im BRCA1- und im BRCA2-Gen exprimieren in der Regel keine Sexualsteroid-Rezeptoren und sind HER2/neu-negativ (3, 4). Sie gehören also zur Klasse der triple-negativen Tumore. Daher entziehen sie sich einer endokrinen adjuvanten Therapie. Andererseits ist bekannt, dass eine Tamoxifen-Therapie bei risikobelasteten Patientinnen sehr wohl einen prophylaktischen Effekt hat (5). Ebenso führt eine frühzeitige, prophylaktische beidseitige Oophorektomie zu einer Senkung des Brustkrebsrisikos (6).

Zur Klärung dieses Widerspruchs haben Untersuchungen von Hosen et al. (7) beigetragen. Zum einen scheint es im Krankheitsverlauf zu einem fortschreitenden Funktionsverlust des

BRCA-Gens zu kommen (sog. loss of heterozygosity). Zum anderen wird die Expression von Östrogenrezeptor α direkt durch BRCA1 induziert. Ein Verlust dieses Genproduktes führt also zu einem Verlust von Östrogenrezeptoren mit der Konsequenz, dass diese Tumore nicht mehr auf Estradiol oder Anti-östrogene reagieren können. Experimente in Zellkulturen haben diesen Zusammenhang belegt: Die Blockade der Expression von BRCA1 durch siRNA führt zu einem unmittelbaren Verlust von Estradiolrezeptoren. Die Transfektion von Wildtyp-BRCA1 in mutierte Zellen wiederum führt zu einer Erholung der Estradiolrezeptor-Expression. Daher kann davon ausgegangen werden, dass BRCA1/2-mutierte Tumore der Brust meist nicht auf Estradiol ansprechen können. Es ist nicht genau bekannt, wann der Verlust von Estradiolrezeptoren im Verlauf der Krankheit eintritt. Es scheint jedoch bereits zu einem frühen Zeitpunkt zu geschehen (8). Umgekehrt stabilisiert Estradiol BRCA1/2-Proteine in der Brust und kann somit die Reparatur von DNA-Defekten unterstützen (9).

Daher sind in der Vergangenheit kleinere klinische Studien nicht zu einheitlichen Resultaten hinsichtlich der Empfehlung zum Einsatz von hormonalen Kontrazeptiva gekommen, da sich sehr widersprüchliche Daten ergaben. Das Risikoprofil schien sich durch die Herkunft der Mutation (Mutter oder Vater) zu verändern

(10). Ebenso könnten „alte“ hochdosierte hormonale Kontrazeptiva tatsächlich bei Frauen mit Mutationen das Risiko für Brustkrebs steigern. Ein sehr früher Beginn der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva hatte eher negative Auswirkungen (11).

Ebenso verwirrend sind die Daten bei diesem Kollektiv zum Risiko eines Mammakarzinoms bei Schwangerschaften. Es gibt Hinweise, dass eine Schwangerschaft eher protektiv wirkt, die Laktation aber eher einen risikosteigernden Effekt hat (12). Insgesamt ist die Datenlage so inkonsistent, dass keine zuverlässigen Rückschlüsse zu diesem Thema gefolgert werden können.

Mittlerweile sind breit angelegte Metaanalysen zur Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen mit hereditärer Belastung für ein Mammakarzinom zu einem einheitlichen Resultat gelangt: Die hormonale Kontrazeption hat weder einen fördernden noch einen inhibierenden Effekt auf das Wachstum von Mammakarzinomen. Das Risiko dieser Patientinnen hinsichtlich der Brustkrebserkrankung wird durch die Pille nicht verändert. Das Lebenszeitrisko beträgt etwa 60%. Andererseits wird das Risiko für Ovarialkarzinome signifikant um etwa 50% (KI: 0,33–0,75) gesenkt. Unter diesem Aspekt ist der Einsatz von hormonalen Kontrazeptiva sinnvoll (13–18).

Für das Ovarialkarzinom muss der Einsatz von Tamoxifen als Prophylaxe vor Brustkrebs abgewogen werden. Durch den deutlichen Anstieg der Gonadotropine unter antiöstrogener Therapie kommt es zu einer massiven langfristigen Steigerung der Ovarialfunktion (19, 20). Diese langdauern-

Der Zürcher Gesprächskreis

Im April 1986 fand in Zürich (daher der Name) das erste Treffen dieses Gesprächskreises statt. Teilnehmer waren seinerzeit Prof. Paul Keller, Zürich (Gastgeber), Prof. Gerhard Bettendorf, Hamburg, Prof. Meinert Breckwoldt, Freiburg, Prof. Jürgen Hammerstein, Berlin, Prof. Herbert Kuhl, Frankfurt, Prof. Benno Runnebaum, Heidelberg. Erstes Gesprächsthema war die hormonale Kontrazeption. Zunächst wurde das Treffen zu diesem Thema einmal jährlich organisiert. Seit Herbst 1991 wurde ein zweites Treffen einberufen mit der Aufgabe, Stellungnahmen zur Hormonersatztherapie zu formulieren. Zwischenzeitlich wurden weitere Teilnehmer rekrutiert: Prof. Wilhelm Braendle, Hamburg, Prof. Ludwig Kiesel, Münster. Zurzeit nehmen acht Personen regelmäßig an den Treffen teil: Prof. Martin Birkhaeuser, Basel, Prof. Peyman Hadji, Marburg, Prof. Bruno Imthurn, Zürich, Prof. Alfred Mueck, Tübingen, Prof. Joseph Neulen, Aachen, Prof. Christian Thaler, München, Prof. Inka Wiegatz, Wiesbaden, Prof. Ludwig Wildt, Innsbruck. Der Gesprächskreis trifft sich zweimal jährlich in Frankfurt unter der Schirmherrschaft der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V., um zu aktuellen Themen der hormonalen Kontrazeption und Hormonersatztherapie Stellungnahmen zu formulieren und diese im FRAUENARZT zu veröffentlichen.

de Aktivitätszunahme zum Teil mit Polyovulationen gilt immer noch als ein Risikofaktor für das Auftreten von Ovarialkarzinomen (21).

Außerdem sind Probleme des Endometriums zu bedenken. Es gibt klinische Hinweise, dass bei Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation das Risiko für endometriale Neoplasien höher ist als in der Normalbevölkerung (22). Tamoxifen steigert dieses Risiko weiter (23).

Fazit

Zusammenfassend kann aus den verfügbaren Daten abgeleitet werden, dass die Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen das Risiko für ein Mammakarzinom nicht signifikant verändert. Das Risiko für das Auftreten eines Ovarialkarzinoms wird dagegen signifikant verringert.

Literatur

1. Ghadirian P et al.: Screening for BRCA1 and BRCA2 mutations among French-Canadian breast cancer cases attending an outpatient clinic in Montreal. *Clin Genet* (2013) June 5th, 2013, DOI 10.1111/cge.12174.
2. Gadducci A et al.: Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives,

prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 26 (2010) 568–577.

3. Boyle P: Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol* 23 (2012) Suppl 6 vi7–12.
4. Meyer P et al.: BRCA2 mutations and triple-negative breast cancer. *PLoS One* (2012) 7: e38361.
5. King MC et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 286 (2001) 2251–2256.
6. Eisen A et al.: Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 23 (2005) 7491–7496.
7. Hoesy AM et al.: Molecular basis for estrogen receptor alpha deficiency in BRCA1-linked breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007) 1683–1694.
8. Gonzalez R et al.: Detection of loss of heterozygosity at RAD51, RAD52, RAD54 and BRCA1 and BRCA2 loci in breast cancer: pathological correlations. *Br J Cancer* 81 (1999) 503–509.
9. Malone JL et al.: Oestrogen-mediated phosphorylation and stabilization of BRCA2 protein in breast. *J Pathol* 217 (2009) 380–388.
10. Bernholtz S et al.: Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Res Treat* 129 (2011) 557–563.
11. Haile RW et al., KConFab Investigators; Ontario Genetics Network Investigators, Whittemore AS: BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (2006) 1863–1870.

12. Lee E et al.: Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: result from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (2008) 3170–3178.
13. Narod SA et al.: Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 94 (2002) 1773–1779.
14. Milne RL et al.: Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (2005) 350–356.
15. Brohet RM et al.: Oral contraceptives and breastcancer risk in the international BRCA1/2 carriercohort study; a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 27 (2007) 3831–3836.
16. Iodice S et al.: Oral contraceptive use and breast or ovariancancer risk in BRCA1/2 carriers: meta-analysis. *Eur J Cancer* 46 (2010) 2275–2284.
17. Cibula D et al.: Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancer in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 11 (2011) 1197–1207.
18. Mavaddat N et al.: Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Nat Cancer Inst* 105 (2013) 812–822.
19. Varras M et al.: Effects of tamoxifen on the female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 24 (2003) 258–268.
20. Mofrad MH et al.: Evaluation of ovarian cysts in breast cancer cases on tamoxifen. *Asian Pac J Cancer Prev* 11 (2010) 161–164.
21. Johnson PA, Giles JR: The hen as a model of ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 13 (2013) 432–443.
22. Segev Y et al.; hereditary breast cancer study group: The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 130 (2013) 127–131.
23. Duffy DL, Antill YC, Steward CJ et al.: Report of endometrial cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive families. *Twin Res Hum Genet* 14 (2011) 111–118.



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Joseph Neulen
 Klinik für Gynäkologische
 Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 Universitätsklinikum Aachen
 Pauwelsstraße 30
 52074 Aachen
 jneulen@ukaachen.de