

Hormonelle Antikonzeption und BRCA-Mutation

Nutzen-Schadenabwägung bei gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen

BRCA-Mutationsträgerinnen weisen gegenüber der Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mamma- und Ovarialkarzinoms auf. Die Einnahme einer hormonellen Kontrazeption beeinflusst dieses Risiko ebenfalls: die Inzidenz steigt zwar für das Mammakarzinom, sinkt aber signifikant für das Ovarialkarzinom. Im folgenden Beitrag wird auf die Frage eingegangen wie sich die hormonelle Kontrazeption auf eine Hochrisikobevölkerungsgruppe auswirkt.

Les femmes porteuses d'une mutation BRCA portent par rapport à la population normale un risque sensiblement élevé pour le cancer du sein et le cancer de l'ovaire. La prise d'une contraception hormonale combinée influence également ce risque: L'incidence augmente pour le cancer du sein, mais diminue de manière significative pour le cancer de l'ovaire.

L'article développe les répercussions d'une contraception hormonale combinée dans une population de haut risque.

Grundlegendes zur BRCA-Mutation

Frauen mit einer Mutation auf dem BRCA1- oder 2 Gen weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhebliches Risiko auf, an einem Mamma- und/oder einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Die BRCA-Mutation ist eine autosomal-dominante Mutation, die mit einer Prävalenz von 0.12% für BRCA1 respektive 0.2% für BRCA2 auftritt (1, 2). Das Lebenszeit-Risiko an einem nicht genetischen Mammakarzinom zu erkranken liegt bei Frauen in der Normalbevölkerung bei 12%, für eine BRCA1-Trägerin bis zum 70. Lebensjahr bei mindestens 57%, für eine BRCA2-Trägerin bei mindestens 49%. Das Lebenszeitrisiko für ein sporadisches Ovarialkarzinom liegt in der Normalbevölkerung bei 1.4%. Bei einer BRCA1-Trägerin bis zum 70. Altersjahr bei 40%, bei einer BRCA2-Trägerin bei 11 bis 18%. Das Erkrankungsalter genetisch bedingter Mamma- oder Ovarialkarzinome liegt rund 20 Jahre vor demjenigen, sporadisch auftretender Karzinome (3, 4, 5, 6).

Faktoren, die die Entstehung eines Mammakarzinoms beeinflussen

Mehrere reproduktive Faktoren beeinflussen die Entstehung eines Mammakarzinoms: niedriges Menarchealter, Nulliparität, späte Erstparität, fehlende Laktation und hohes Menopausealter steigern das relative Risiko um 1,5 bis 3; endogene Faktoren wie eine positive Familienanamnese oder eine hohe Brustdichte um 4. In der Postmenopause steigern erhöhte Östrogenkonzentrationen und ein hoher Bodymass-Index, der durch Aromatisierung von Androgenvorläufern im Fettgewebe die Östrogenkonzentration erhöht, das relative Risiko für Brustkrebs um 2 bis 2.5 (7). Auch bei der prämenopausalen Frau beeinflussen erhöhte Serumspiegel von Östrogenen und



Dr. med. Gabi Landmann
Aarau

Androgenen das Risiko für ein Mammakarzinom. Sie fördern sowohl hormonrezeptorpositive wie -negative Mammakarzinome, wobei die Assoziation zu den luminalen Karzinomen stärker ausgeprägt ist (8, 9, 10). Bei Frauen mit belasteter Familienanamnese beeinflussen die Steroidhormone das Karzinomrisiko stärker als bei Frauen mit negativer Familienanamnese. Dass endogene Steroid-Hormone eine Rolle bei der Entstehung des Mammakarzinoms spielen, widerspiegelt auch die Tatsache, dass junge BRCA1- und 2-Trägerinnen nach einer prophylaktischen Adnexektomie seltener ein Mammakarzinom entwickeln als unoperierte Trägerinnen. Die Risikoreduktion besteht selbst dann, wenn postoperativ kurzzeitig eine Hormonersatztherapie eingenommen wurde und tritt unabhängig vom Rezeptorstatus des Mammakarzinoms auf (11, 12).

Kombinierte orale Kontrazeptiva (OC) erhöhen das Risiko für Brustkrebs, hepatozelluläre Karzinome und Zervixkarzinome. Sie senken das Risiko für Ovarial-, Endometriumkarzinome und wahrscheinlich auch für das Kolonkarzinom (13, 14). Die Einnahme eines OC erhöht das Risiko für ein Mammakarzinom in der Normalbevölkerung leicht und statistisch nicht signifikant ($RR=1.24$). Beginnt die Einnahme vor dem 20. Lebensjahr und mindestens vier Jahre vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft, steigt das Risiko zusätzlich an. Hier scheint die stärkere Östrogensensibilität der noch undifferenzierten Brustdrüse eine Rolle zu spielen. Nach Beendigung der Einnahme nimmt das Risiko über 10 Jahre hinweg sukzessive ab. Die Einnahmedauer beeinflusst bei der Normalbevölkerung das Brustkrebs-Risiko wahrscheinlich nicht zusätzlich. Mehrere Metaanalysen zeigen, dass bei BRCA1 und 2-Trägerinnen die Risikozunahme durch die Einnahme eines OC mit dem der Normalbevölkerung vergleichbar ist ($HR=1.47$). Bei BRCA-1-Mutationsträgerinnen erhöhen OC zusätzlich das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom, aber ebenfalls statistisch nicht signifikant. Bei BRCA1 und 2-Trägerinnen scheint bei längerer OC-Einnahmedauer das Risiko für ein Mammakarzinom zusätzlich leicht anzusteigen, was einige Studien aber widerlegen. Eine Risikoreduktion nach Sistieren der Einnahme, wie dies in der Normalbevölkerung beobachtet wird, trifft bei BRCA-Trägerinnen wahrscheinlich nicht zu, aber auch dies wird widersprüchlich diskutiert (6, 13, 15, 16, 17).

Ob orale Kontrazeptiva auf alleiniger Gestagenbasis das Mammakarzinomrisiko ebenfalls erhöhen, wird in der Literatur kon-

trovers diskutiert und ist aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht abschliessend beurteilbar. Es gibt Daten, die zeigen, dass Frauen unter Anwendung Levonogestrel-haltiger Intrauterinpressare ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinom aufweisen (18, 19).

Faktoren, die die Entstehung eines Ovarialkarzinoms beeinflussen

Das Risiko für ein Ovarialkarzinom scheint mit der Anzahl Ovulationen assoziiert zu sein. Nulliparität und Infertilität steigern das relative Risiko um 2 bis 5, ein BMI > 30 kg/m² um 1.26. Auch ein hohes Menopausealter steigert das Risiko. Im Gegensatz zum Mammakarzinom beeinflussen in der Normalbevölkerung Faktoren wie Alter bei der Menarche oder der ersten Schwangerschaft, Laktation oder erhöhter Androgenspiegel die Entstehung des Ovarialkarzinoms nicht. Schwangerschaften reduzieren das Risiko um 10 bis 15% pro Schwangerschaft, selbst wenn diese aufgrund eines Abortes nicht ausgetragen wurde. Bei BRCA-Mutationsträgerinnen sinkt das Risiko ebenfalls mit zunehmender Anzahl lebendgeborener Kinder und bei Laktation über mindestens 12 Monate. Schwangerschaften, die nicht ausgetragen wurden beeinflussen das Risiko nicht. (6, 7, 20, 21, 22, 23).

Die Einnahme von OC senkt das Risiko für ein Ovarialkarzinom signifikant. Diese Tatsache ist in vielen Studien belegt. (6, 16, 24) Je länger die Anwendung erfolgt, desto stärker wirkt sich die Risikoreduktion aus. Sowohl bei BRCA-Mutationsträgerinnen wie auch in der Normabevölkerung beträgt die Risikosenkung bei einer Einnahmedauer von drei Jahren bis zu 20%, bei einer Einnahmedauer von 6 Jahren oder mehr bis zu 60%. Auch nach Absetzen des OC hält der protektive Effekt über mindestens 10 Jahre an. Die Risikoreduktion betrifft alle histologischen Subtypen mit Ausnahme der muzinösen Karzinome. Möglicherweise hebt sich der protektive Effekt der OC bei BRCA-Mutationsträgerinnen im Vergleich zur Normabevölkerung sogar noch etwas ab. OC stellen somit eine potente Chemoprophylaxe dar. Dennoch sollten sie bei BRCA-Mutationsträgerinnen nicht allein dafür eingesetzt werden, da hierfür die Evidenz ungenügend ist. (6, 24) Die prophylaktische Adnexektomie bei positiver BRCA1 und 2-Mutation ist bis heute die effektivste Massnahme ein Ovarial- oder Tubenkarzinom zu verhindern. Sie senkt das Risiko für ein Ovarialkarzinom um 90%. Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie senkt bei einer gesunden Mutationsträgerin die Wahrscheinlichkeit an Mammakarzinom zu erkranken um 95%. Je früher die prophylaktische Mastektomie durchgeführt wird, desto effektiver wirkt sich die Massnahme aus. Statistisch gesehen entspricht die Lebenserwartung einer BRCA-Mutationsträgerin nach prophylaktischer Mastektomie im 25. und prophylaktischer Adnexektomie im 40. Lebensjahr derjenigen einer BRCA-negativen Frau. Obwohl die prophylaktische Adnexektomie bei BRCA-Mutationsträgerinnen eine effektive Massnahme zur Verhinderung eines Ovarialkarzinoms darstellt und zusätzlich das Risiko für ein Mammakarzinom zu senken scheint, führt die frühzeitige Menopause zu Gesundheitsrisiken wie Zunahme an kardiovaskulären Erkrankungen und Osteoporose (6, 26, 27, 28).

Gestagene scheinen das Risiko für ein Ovarialkarzinom ebenfalls zu vermindern. Da rein gestagenhaltige Kontrazeptiva die Ovulation aber weniger konsequent hemmen ist der protektive Effekt demjenigen der kombinierten oralen Kontrazeptiva unterlegen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Einnahme eines OC bei einer gesunden BRCA-Mutationsträgerin das Risiko für ein Mammakarzinom leicht und statistisch nicht signifikant erhöht. Die Risikozunahme ist mit derjenigen in der Normalbevölkerung vergleichbar. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom wird durch die OC-Einnahme signifikant gesenkt. Dennoch ist die Evidenz für den Einsatz der OC als Chemoprophylaxe noch ungenügend. Somit sollte bei der Indikationsstellung immer die antikonzeptive Wirkung im Vordergrund stehen.

Dr. med. Gabi Landmann

Oberärztin mbF, Leiterin Arztambulanz
Leiterin Dysplasieeinheit (DKG) und Vulvasprechstunde
Kantonsspital Aarau AG, Frauenklinik, Tellstrasse 25, 5001 Aarau
gabi.landmann@ksa.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Einnahme eines Ovulationshemmers führt bei BRCA1- und 2-Mutationsträgerinnen zu einer geringen, statistisch nicht signifikanten Erhöhung des Risikos für ein Mammakarzinom, welche derjenigen in der Normalbevölkerung entspricht.
- ◆ Die Einnahme eines Ovulationshemmers senkt das Risiko eines Ovarialkarzinoms signifikant. Je länger die Einnahme desto deutlicher die Risikoreduktion
- ◆ Ein Ovulationshemmer bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Ovarialkarzinom soll primär als Antikonzeptivum und nicht als Chemoprophylaxe eingesetzt werden. Die Evidenz für die Chemoprophylaxe ist noch ungenügend
- ◆ Der Nutzen eines hormonellen Kontrazeptivums muss gegenüber dem leicht erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom sowie dem Risiko für thromboembolische Ereignisse abgewogen werden. Steht der Nutzen im Verhältnis besteht keine Kontraindikation für die Anwendung bei einer BRCA-Mutationsträgerin

Messages à retenir

- ◆ La prise d'un inhibiteur de l'ovulation amène chez des patientes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2 une légère augmentation du risque de cancer du sein non-significative. Cette augmentation correspond à celle observée dans la population normale.
- ◆ La prise d'un inhibiteur de l'ovulation diminue de manière significative le risque de cancer de l'ovaire. Plus la prise est longue, plus la diminution du risque est grande.
- ◆ L'indication pour la prescription d'un inhibiteur de l'ovulation chez des femmes présentant un risque augmenté de cancer de l'ovaire ne doit pas être la chimio-prophylaxie, mais uniquement la contraception. L'évidence pour la chimio-prophylaxie est insuffisante.
- ◆ Le bénéfice d'un contraceptif hormonal combiné (COC) doit être pesé contre le risque (légèrement élevé) de cancer du sein et le risque thrombo-embolique. Si l'évaluation du risque s'avère adéquat, il n'y a pas de contre-indication pour l'utilisation d'une COC chez une femme porteuse de la mutation BRCA.

Literatur:

1. Whittemore AS et al. (1997) Prevalence and contribution of BRCA 1 Mutations in breast cancer and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 60 (3): 496-504
2. Mavaddat N et al.(2012) Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA 1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA 1 / 2(CIMBA) *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 21(1): 134-147
3. Rebbeck TR et al. (2007) Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015, 313(13):1347-1361
4. Alsop K et al. (2012) BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian cancer Study Group. *J. Clin Oncol* 30(21): 2654-63
5. Domchek SM et al.(2010) Association of risk reducing surgery in BRCA 1 or BRCA 2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304(9):967-75.
6. Meijers-Heijboer H et al. (2001) Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345(3):159-64.
7. Kurian AW et al. (2010) Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA 1 / 2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 28(2):222-31
8. Chen S et al. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. (2007) *J Clin Oncol* 25: 1329
9. Gonzales-Angulo AM et al. (2011) Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 17:1082
10. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ et al. (2013) Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 14(10): 1009-19
11. Kaaks R et al. (2005) Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*, 12:1071-82
12. Eliassen AH et al. (2006) Endogenous Steroid Hormone Concentrations and Risk of Breast Cancer Among Premenopausal Women *J Natl Inst* 98: 1406-15
13. Tsilidis KK et al. (2011) Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *British Journal of Cancer* 105: 1436-42
14. Leitzmann MF et al. (2009) Body mass index and risk for ovarian cancer. *Ca.cer* 115:821-22.
15. Jodice S et al. (2010) Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA 1 / 2 carriers: a meta-analysis. *European Journal of Cancer* 46(12): 2275-84
16. Moorman PG et al. (2013) Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31(33): 4188-98
17. Havrilesky LJ et al (2013): Oral Contraceptive Use for the Primary Prevention of Ovarian Cancer: Evidence Report/Technology Assessment No. 212. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 13-E002-EF. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, June 2013
18. Brohet RM et al (2007) Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from EMBRACE, GENEPSO, GEOHEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 25: 3831-36
19. Cibula D. et al (2010) Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproductive Update*, Vol 16, No6 631-50
20. Rebbeck TR et al (2002) Prophylactic Salpingo-Oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346: 1609-15
21. Rebbeck TR et al (2005) Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23; 31, 7804-1
22. Narod SA et al (1998) Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 339, 424-8.
23. Samson M. et al (2016) Progestin and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Breast Cancer Res. Treat*: 155(1): 3-12
24. Shari S. et al (2015) Oral Contraceptives and menopausal Hormone Therapy: Relative and Attributable Risks of Cardiovascular Disease, Cancer and Other Health Outcomes. *Ann Epidemiol.*; 25(3): 193-200
25. Figureido J. (2010) Oral Contraceptives and Postmenopausal hormones and Risk of Contralateral Breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and non-carriers: The WECARE Study. *Breast cancer Res Treat*; feb; 120(1): 175-183
26. Besevic J et al. (2015) Reproductive factors and epithelial ovarian cancer survival in the EPIC cohort study. *British Journal of Cancer* 113, 1622-1631
27. Katsopoulos J. et al (2015) Factors influencing Ovulation and the Risk of Ovarian Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation carriers. *IntJ Cancer* September 1; 137(5): 1136-46