

**Diplomarbeit**

**Hormonersatztherapie, hormonelle Kontrazeption und  
IVF:  
Empfehlungen zur Hormongabe bei Betroffenen mit erblicher  
Tumorprädisposition**

eingereicht von

**Sophie Aschbacher**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Diagnostik und Forschungsinstitut für Humangenetik**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Geigl

Dr. med. univ. Elisabeth Schreiner

Graz, 01.03.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 01.03.2025

Sophie Aschbacher eh.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an alle aussprechen, die mich während der Entstehung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Geigl, der mich initial für die Humangenetik begeistert hat. Für die wertvolle Betreuung, die zahlreichen hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik möchte ich mich herzlich bedanken.

Gleiches gilt auch für meine Zweitbetreuerin, Dr. med. univ. Elisabeth Schreiner, die mir während der gesamten Zeit eine großartige Stütze war. Ich konnte bei Unklarheiten jederzeit auf schnelle Hilfe und Ratschläge zählen. Hierfür möchte ich mich besonders bedanken.

Ihr beider Einsätze, Ihre Zeit und die Unterstützung, welche Sie mir durch Ihre Betreuung geschenkt haben, war eine große Motivation und Bereicherung für mich.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mir durch ihre bedingungslose Unterstützung ein sorgenfreies Studium ermöglicht haben. Sie standen mir in jeder Lebenslage zur Seite und gaben mir in schwierigen Situationen den Rückhalt, den ich gebraucht habe. Ebenso danke ich meinem Freund für sein Verständnis, seine Geduld und die Kraft, die er mir gegeben hat. Danke, dass es euch gibt!

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Im Rahmen von genetischen Beratungsgesprächen bei Frauen mit familiär erhöhtem Tumorrisiko wird häufig die Frage nach Hormongabe bei HRT, Kontrazeption und IVF gestellt. Da es bislang teilweise nur unzureichende Angaben zu den Therapieempfehlungen gibt, soll im Zuge dieser Arbeit eine ausführliche Recherche der wissenschaftlichen Literatur erfolgen. Darauf basierend sollen Empfehlungen für HRT, Kontrazeption und IVF zusammengefasst werden.

**Material und Methoden:** Die Beantwortung der Fragestellung erfolgte mittels systematischer Literaturrecherche (PubMed).

**Zielsetzung:** Das Klimakterium beschreibt den Übergang der reproduktiven Phase hin zum Erlöschen der ovariellen Funktion der Frau. Das physiologische Absinken des Östrogen- und Progesteronspiegels führt dabei beim Großteil der Frauen zu typischen klimakterischen Beschwerden wie Schweißausbrüchen, Schlaflosigkeit und depressiven Verstimmungen. Zur Behandlung der Beschwerden kann eine Hormonersatztherapie (HRT) eingesetzt werden. Eine mögliche Nebenwirkung ist ein erhöhtes Risiko für Endometrium-, Mamma- und Ovarialkarzinom. Besonders relevant ist das für Frauen mit familiär erhöhtem Tumorrisiko, besonders für jene mit pathogenen Varianten in *BRCA1* und *BRCA2*. Aufgrund der genetischen Vorbelastung unternimmt ein Teil der Mutationsträgerinnen prämenopausal eine risikoreduzierende Salpingoophorektomie (RRSO), um dem erhöhten Krebsrisiko entgegenzuwirken. Deshalb wird es auch bei diesen Patientinnen notwendig, die chirurgisch eingetretene Menopause mit einer HRT zu behandeln. Dabei stellt sich die Frage nach der korrekten Therapiewahl unter Berücksichtigung der genetischen Risiken, der Vorerkrankungen und dem Alter der Betroffenen.

Des Weiteren stellt sich die Frage, inwiefern eine hormonelle Kontrazeption bzw. eine IVF (in vitro Fertilisation) oder assistierte Reproduktion (aufgrund der Hormongabe) das Tumorrisiko bei bekannten Tumorprädispositionssyndromen beeinflussen.

Im Rahmen der Arbeit soll daher auf die empfohlenen therapeutischen Möglichkeiten hinsichtlich hormoneller Behandlungen (HRT, hormonelle Kontrazeption, IVF) bei Frauen mit Tumorprädispositionssyndromen eingegangen werden.

**Ergebnisse:** *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen wird nach abgeschlossener Familienplanung zwischen 35 und 40 (*BRCA1*) bzw. 40 und 45 Jahren (*BRCA2*) zur Durchführung einer

RRSO geraten. Dadurch verringert sich die Inzidenz des Ovarialkarzinoms um bis zu 96%. (1, 2) Die kurzfristige Anwendung einer HRT für 3 bis 5 Jahre nach RRSO erhöht das Brustkrebsrisiko von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen nicht. (2) Für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen wird von einem ähnlichen Risikoprofil ausgegangen. (3, 4) Bezüglich des Ovarialkarzinoms konnte bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen kein erhöhtes Risiko durch HRT verzeichnet werden. Es zeigte sich eine nicht signifikante Risikoerhöhung durch die Anwendung von Östrogenen bzw. eine Risikoreduktion durch Gestagene. (5) Die ESHRE Guidelines empfehlen für *BRCA*-Mutationsträgerinnen die kurzfristige Anwendung von 17-beta-Estradiol oder konjugierten Östrogenen in Kombination mit oralem zyklischem Progesteron bei intaktem Uterus. (6)

Die Anwendung von oraler Kontrazeption bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen scheint das Ovarialkarzinomrisiko zu senken, wobei der protektive Effekt bei Langzeiteinnahme ansteigt und auch 20 Jahre nach Absetzen der OC aufrecht bleibt. (7, 8) Die maximale Risikoreduktion konnte bei Einnahme der OC für mindestens 5 Jahre (*BRCA1*) bzw. mindestens 3 Jahre (*BRCA2*) nachgewiesen werden. (9) Eine kombinierte OC reduziert das Ovarialkarzinomrisiko. (10) Das Mammakarzinomrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen ist durch die Anwendung von OC signifikant erhöht, besonders bei Beginn einer kombinierten OC vor dem 20. Lebensjahr. (8, 11) Für Patientinnen mit Lynch-Syndrom konnte in einer 2024 veröffentlichten Studie kein verringertes Endometriumkarzinomrisiko durch OC-Anwendung verzeichnet werden. Eine Verringerung des Risikos aufgrund der Langzeitanwendung der OC zeigt erst ab dem 45. Lebensjahr Wirkung. (12)

Verschiedene Arten der Kinderwunschbehandlung führen zu keinem erhöhten Brustkrebsrisiko bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen. (13, 14) Ein potenziell erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko konnte in diesem Zusammenhang für *BRCA*-Mutationsträgerinnen ebenfalls nicht nachgewiesen werden. (15, 16) Ein genereller Ausschluss jener Patienten von Fertilitätsbehandlungen ist nach derzeitigem Forschungsstand nicht notwendig. (17) Generell ist eine Fertilitätsbehandlung für *BRCA*-Mutationsträgerinnen nicht kontraindiziert, sofern eine ausreichende Observanz gegeben ist. (14)

Für Moderat- und Niedrigrisikogene wie *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *ATM*, *CDH1*, *RAD51C/D*, *STK11*, *PTEN* und dem Li-Fraumeni Syndrom finden sich bislang kaum bzw. keine Daten

hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung hormoneller Therapien bei Mutationsträgerinnen.

**Schlussfolgerung:** Die Datenlage bezüglich hormoneller Therapiemöglichkeiten für Mutationsträgerinnen ist vor allem durch fehlende Langzeitdaten limitiert. Mit fortschreitenden diagnostischen Möglichkeiten können immer häufiger Mutationen nachgewiesen werden, die bei der HRT, OC oder IVF berücksichtigt werden sollten. Bis dato können mit Ausnahme der *BRCA*-Mutationen keine einheitlichen Therapieempfehlungen für die Anwendung von HRT, OC und Fertilitätsbehandlungen gegeben werden. Für die Zukunft wird es deshalb notwendig sein, spezifische Studien für Risikopopulationen durchzuführen und Langzeitdaten über die Sicherheit der Anwendung zu erheben.

## Abstract

**Introduction:** In the context of genetic counseling for women with familial increased cancer risk patients often ask about possible hormonal therapies or additional hormone administration with HRT, contraception and IVF. Since there is insufficient or conflicting information on the therapeutic recommendations for these patients, a detailed search of the scientific literature is to be carried out in the course of this work. Based on this, recommendations for HRT, contraception, and IVF should be summarized.

**Material and methods:** The question was answered by means of systematic literature research (PubMed).

**Target:** Menopause describes the transition from the reproductive phase to the extinction of a woman's ovarian function. The hormonal transition is characterised by a physiological drop in oestrogen and progesterone levels, which leads to typical menopausal symptoms such as sweating, insomnia and depressive moods in the majority of women. To treat the symptoms, hormone replacement therapy (HRT) is possible. One possible side effect is an increased risk of endometrial cancer, breast cancer and ovarian cancer. This is particularly relevant for women with a family history of cancer, especially those with pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2*. Due to the genetic preload, some of the mutation carriers undertake a risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) premenopausal to counteract the increased risk of cancer. As a result, it becomes necessary for these patients to treat surgically entered menopause with HRT. The question arises of the correct choice of therapy, taking into account the genetic risks, the pre-existing diseases and the age of those affected.

Furthermore, the question arises to what extent hormonal contraception or IVF (in vitro fertilization) or assisted reproduction (due to hormone administration) influence the tumor risk in known tumor predisposition syndromes.

Therefore, the recommended therapeutic options regarding hormonal treatments (HRT, hormonal contraception, IVF) in women with tumor predisposition syndromes will be discussed in the context of this work.

**Results:** *BRCA1/2* mutation carriers are advised to undergo RRSO between the ages of 35 and 40 (*BRCA1*) or 40 and 45 (*BRCA2*) after family planning has been completed. This reduces the incidence of ovarian cancer by up to 96%. (1, 2) Short-term use of HRT for 3 to 5 years after RRSO does not increase the risk of *BRCA1* mutation carriers.(2) A similar risk

profile is assumed for *BRCA2* mutation carriers. (3, 4) With regard to ovarian cancer risk, no increased risk from HRT was observed for *BRCA1* mutation carriers. There was no significant risk increase from estrogens use or risk reduction from progestogens. (5) The ESHRE Guidelines recommend short-term use of 17-beta-estradiol or conjugated estrogens in combination with oral cyclic progesterone with intact uterus for *BRCA* mutation carriers. (6)

The use of oral contraception in *BRCA* mutation carriers appears to reduce the risk of ovarian cancer, with the protective effect increasing with long-term use and maintaining even 20 years after discontinuation of the OC. (7, 8) The maximum risk reduction was demonstrated when taking the OC for at least 5 years (*BRCA1*) and at least 3 years (*BRCA2*). (9) Combined OC reduces ovarian cancer risk. (10) Breast cancer risk in *BRCA* mutation carrier is significantly increased using OC, especially when starting combined OC before age 20. (8, 11) For patients with Lynch syndrome, there was no reduction in endometrial cancer risk from OC use in a study published in 2024. A reduction in risk from long-term use of OC does not appear until age 45. (12)

Different types of fertility treatment do not result in an increased risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. (13, 14) A potential increased risk of ovarian cancer in *BRCA* mutation carriers has also not been demonstrated in this context. (15, 16) Based on the current state of research, a general exclusion of these patients from fertility treatments is not necessary. (17) In general, fertility treatment for *BRCA* mutation carriers is not contraindicated, provided there is sufficient observation. (14)

For moderate and low-risk genes such as *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *ATM*, *CDH1*, *RAD51C/D*, *STK11*, *PTEN* and Li-Fraumeni syndrome, little or no data on the safety of the use of hormonal therapies in mutation carriers can be demonstrated so far.

**Conclusion:** The data on hormonal therapy options for mutation carriers is mainly limited by the lack of long-term data. As diagnostic options progress, it is increasingly possible to detect mutations that should be considered for HRT, OC or IVF. To date, except for *BRCA* mutations, no uniform therapeutic recommendations can be made for the use of HRT, OC and fertility treatments. Therefore, it will be necessary to conduct specific studies for those populations at risk and to collect long-term data on the safety of their use.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	3
1 Einleitung .....	5
1.1 Hormonersatztherapie.....	5
1.1.1 Klimakterium.....	5
1.1.2 HRT – Substanzen und Verabreichungsformen .....	6
1.1.3 HRT – Therapieschemata .....	8
1.1.4 Kontraindikationen .....	8
1.2 Hormonelle Kontrazeption .....	10
1.2.1 Verwendete Substanzen .....	10
1.2.2 Präparattypen .....	11
1.3 In-vitro-Fertilisation .....	14
1.3.1 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) .....	15
1.4 Neoplasien des Ovars .....	17
1.4.1 Epitheliale Ovarialtumore.....	17
1.4.2 Stromatumore .....	17
1.4.3 Keimzelltumore .....	18
1.4.4 Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie.....	18
1.4.5 Symptome.....	19
1.5 Endometriumkarzinom .....	20
1.5.1 Östrogenabhängiges Endometriumkarzinom .....	20
1.5.2 Östrogenunabhängiges Endometriumkarzinom .....	20
1.5.3 Symptome.....	21
1.5.4 Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie.....	21
1.5.5 Risikofaktoren .....	21
1.6 Mammakarzinom.....	23
1.6.1 Vorläuferläsionen.....	23
1.6.2 Invasive Karzinome .....	23
1.6.3 Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie.....	23
1.6.4 Risikofaktoren .....	24
1.6.5 Präventionsmaßnahmen.....	25
1.6.6 Symptome.....	26
1.7 Risikogene und Syndrome.....	27
1.7.1 <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> .....	27

1.7.2	<i>RAD51C/RAD51D</i> .....	28
1.7.3	<i>TP53</i> .....	28
1.7.4	<i>PTEN</i> .....	30
1.7.5	Lynch-Syndrom .....	30
1.7.6	<i>STK11</i> .....	31
1.7.7	<i>PALB2</i> .....	32
1.7.8	<i>ATM</i> .....	32
1.7.9	<i>CHEK2</i> .....	33
1.7.10	<i>BRIP1</i> .....	34
1.7.11	<i>BARD1</i> .....	34
1.7.12	<i>CDH1</i> .....	35
1.8	Zielsetzung/Fragestellung.....	36
2	Material und Methoden .....	37
3	Ergebnisse .....	38
3.1	Hormonersatztherapie.....	38
3.1.1	<i>BRCA</i> -Mutationsträger und RRSO.....	38
3.1.2	HRT bei <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen.....	39
3.1.3	HRT und Risikogene mit moderater/geringer Penetranz.....	42
3.1.4	HRT und Mammakarzinomrisiko bei <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen .....	42
3.1.5	HRT und Ovarialkarzinomrisiko bei <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen und anderen Risikogenen.....	43
3.1.6	HRT und Endometriumkarzinomrisiko bei <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen.....	44
3.1.7	Schematische Darstellung der Ergebnisse für <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen...	45
3.1.8	HRT und Lynch-Syndrom .....	45
3.1.9	Weitere Risikogene.....	46
3.2	Hormonelle Kontrazeption .....	47
3.2.1	Hormonelle Kontrazeption und <i>BRCA</i> -Mutation .....	47
3.2.2	Hormonelle Kontrazeption und Lynch-Syndrom .....	50
3.2.3	Hormonelle Kontrazeption und Li-Fraumeni Syndrom ( <i>TP53</i> -Mutation).....	51
3.2.4	Weitere Risikogene.....	52
3.3	In-vitro-Fertilisation .....	53
3.3.1	In-vitro-Fertilisation und <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen.....	53
3.3.2	Weitere Risikogene.....	56
4	Diskussion .....	57
	Literaturverzeichnis .....	61

## Abkürzungen und deren Erklärung

BMI	Body Mass Index
BSO	Bilaterale Salpingoophorektomie
CC	Clomiphen Citrat
CH	Konkomitante Hysterektomie
COC	Kombinierte orale Kontrazeption
Depot MPA	Depot-Medroxyprogesteronacetat
DIN	Duktale Intraepitheliale Neoplasie
EC	Endometriumkarzinom
EPT	Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie
eSET	Elektiver Single-Embryotransfer
ESHRE	European Society of Human Reproduction
EPT	Östrogen-Progesteron-Kombinationstherapie
ET	Östrogenmonotherapie
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDGC	Hereditary Diffuse Gastric Cancer
HLBC	Hereditary Lobular Breast Cancer
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
HNPCC	Hereditäres Nicht-Polypöses Kolonkarzinom
HRT	Hormonersatztherapie
ICL	Invasives lobuläres Mammakarzinom, Interstrand Crosslinks
IEOC	Invasives epitheliales Ovarialkarzinom
IUI	Intrauterine Insemination
IUD	Intrauterinpeessar
IUP	Intrauterinpeessar
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon

LFL	LFS-like
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LIN	Lobuläre Intraepitheliale Neoplasie
LR-IUD	Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device
MC	Mammakarzinom
MMR	Mismatch Repair Gen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NST	Nicht-Spezifischer Typ
OC	Orale Kontrazeption
OK	Ovarialkarzinom
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCO	Polyzystische Ovarien
PMS	Prämenstruelles Syndrom
PRS	Polygenic Risk Scores
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RBSSO/RRSO	Risikoreduzierende beidseitige Salpingoophorektomie
SHBH	Sexualhormon-Bindendes Hormon
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
THBSO	Totale Hysterektomie + bilaterale Salpingoophorektomie
WHI	Women's Health Initiative
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Am häufigsten verwendete Östrogene und Gestagene in hormonellen Kontrazeptiva (22).....	11
Abbildung 2: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms (27) .....	20
Abbildung 3: HRT-Empfehlungen für <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen .....	45

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hormonersatztherapie**

Die Hormonersatztherapie findet im Bereich klimakterischer Beschwerden Anwendung und verschafft Linderung für Frauen, die an den Symptomen durch die hormonelle Umstellung besonders leiden. (18)

### **1.1.1 Klimakterium**

Das Klimakterium beschreibt den Übergang der reproduktiven Phase der Frau hin zum Senium, welches das Ende der ovariellen Funktionsfähigkeit markiert. In diesem Zeitraum kommt es durch verringerte Stimulation des Uterus mit Östrogenen zur Menopause, welche die letzte Menstruation beschreibt und im Durchschnitt um das 51. Lebensjahr auftritt. Man unterscheidet zwischen der Prä-, Peri- und der Postmenopause. Die Prämenopause findet vor der Menopause statt und zeichnet sich durch erste klimakterische Beschwerden aus. Die Perimenopause stellt den jeweils einjährigen Zeitraum vor und nach der letzten Monatsblutung dar – die Postmenopause beschreibt die Zeit danach. Die Phase des Seniums beginnt ab dem 65. Lebensjahr.

In Folge des Erlöschens der ovariellen Funktion kommt es zu Zyklusunregelmäßigkeiten, welche typischerweise zwei bis acht Jahre vor der Menopause beginnen. Die Länge des Zyklus nimmt stetig zu und es kommt immer häufiger zu anovulatorischen Phasen. Die Anzahl von funktionsfähigen Follikeln nimmt ab, wodurch die Östrogen- und Progesteronspiegel sinken. Die Gonadotropine FSH und LH weisen erhöhte Spiegel auf. Das Anti-Müller-Hormon ist ein Maß für die Ovarialreserve und sinkt mit zunehmendem Alter bis zur Postmenopause, in der keine Reserven mehr vorhanden sind.

Aufgrund der genannten hormonellen Veränderungen leiden 70% der peri- und postmenopausalen Frauen an klimakterischen Beschwerden. Primäre Symptome sind vor allem Hitzewallungen und Schweißausbrüche, die durch Regulationsstörungen im Hypothalamus durch verminderte zirkulierende Östrogene zustande kommen. Neben den Kardinalsymptomen sind eine Reihe von Sekundärsymptomen zu nennen: Zusätzliche vasomotorische Störungen wie Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schwindel gehören in diese Kategorie, genauso wie psychische und organische Störungen. Auf der psychischen Ebene kommt es zu Schlaflosigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, Verlust der Libido und

Depressionen. Zu den organischen Störungen zählt man Beschwerden im Bereich der Genitalorgane, wo es aufgrund des postmenopausalen Östrogendefizits zur Atrophie des Vaginalepithels kommt. Dieser Umstand führt zu vaginaler und vulvärer Trockenheit und begünstigt, durch die verminderte Produktion von Milchsäure und den daraus resultierenden erhöhtem pH-Wert, Infektionen in diesem Bereich. Des Weiteren führt der Östrogenmangel zu einer verminderten Durchblutung des Blasen- und Urethralgewebes in dessen Folge es zu einem Urethralprolaps sowie zu Pollakisurie, Dysurie und Dranginkontinenz kommen kann. Menopausale Frauen haben des Weiteren ein hohes Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln, wobei der Knochendichteverlust vor allem in den ersten 10 bis 15 Jahren nach Beginn der Menopause stark ausgeprägt ist. Auch das kardiovaskuläre Risiko steigt bei menopausalen Frauen mit abnehmenden Östrogenspiegeln. (18)

### **1.1.2 HRT – Substanzen und Verabreichungsformen**

Östrogene, Gestagene und Androgene in verschiedenen Verabreichungsformen und Kombinationen können eingesetzt werden, um postmenopausale Beschwerden zu lindern. Verabreicht werden die Substanzen am häufigsten oral, aber auch parenteral (transdermal, vaginal, buccal, intramuskulär, intranasal oder subkutan). Indikationen, Kontraindikationen, Symptome als auch die Präferenz der Patientin müssen bei der Auswahl des Präparats und der Applikationsform einbezogen werden. (18)

Die HRT zielt nicht wie andere Substitutionstherapien darauf ab, physiologische hormonelle Verhältnisse wiederherzustellen, sondern hat das Ziel, menopausale Symptome und Erkrankungen zu behandeln. Therapiert wird mit verschiedenen Östrogenen, wobei bei Frauen mit intaktem Uterus eine Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie (EPT) angewandt wird, da eine Östrogenmonotherapie eine Endometriumproliferation und weiter möglicherweise ein Endometriumkarzinom zur Folge hätte. Eine Östrogenmonotherapie findet hingegen bei hysterektomierten Frauen Anwendung. (19)

#### **1.1.2.1 Östrogene**

Unter den Östrogenen unterscheidet man die drei physiologisch gebildeten Substanzen Östradiol (E2), Östriol (E3) und Östron (E1). Anwendung im Rahmen einer HRT finden Östrogene in Form von E2 und E2-Valerat, E3 sowie veresterte (konjugierte equine) Östrogene. Im Rahmen der HRT wird Östradiol vorrangig oral oder transdermal (Pflaster und Gele, 0,025-0,1 mg/d) eingesetzt, die vaginal-topische Anwendung findet meistens in Form von Cremes statt. Die häufigste Applikationsform des Östriol ist topisch (0,02-0,5

mg/d) in Form von Cremes, Salben, Ovula oder Vaginalzäpfchen. Veresterte Östrogene (Tagesdosis zwischen 0,3-1,25 mg/d) werden nur oral appliziert.

Tibolon ist ein Wirkstoff mit östrogenen, gestagenen und androgenen Wirkung und wird daher eingesetzt, um klimakterische Beschwerden zu reduzieren und den Aufbau des Endometriums zu reduzieren. Des Weiteren steigert es die Knochendichte, wodurch es bei postmenopausaler Osteoporose eingesetzt wird. Es ist nur für die orale Applikation zugelassen (2,5mg/d). (19)

#### **1.1.2.1.1 Vorteile und Risiken**

Östrogene wirken vorteilhaft gegen klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, Herzrasen, Dyspareunie und schützen vor Osteoporose, wodurch das Risiko für eine Fraktur minimiert wird. Bei reinen Beschwerden des Urogenitaltrakts ist eine vaginale Verabreichung ausreichend. Beginnt man die Therapie direkt nach der Menopause, so wird das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Frauen nach einer Hysterektomie haben unter Östrogen-Monotherapie ein reduziertes Risiko für Mammakarzinome, wohingegen das Risiko für Frauen mit intaktem Uterus, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, steigt, daher wird hier immer mit einem Gestagen kombiniert. Des Weiteren erhöhen Östrogene die Gerinnungsneigung, wodurch ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien besteht. (20)

#### **1.1.2.2 Gestagene**

Gestagene werden im Rahmen der HRT oral oder transdermal eingesetzt, wobei für die transdermale Anwendung derzeit nur Norethisteronacetat (NETA) als Kombi-Pflaster verfügbar ist. Substanzen, die zur Anwendung kommen sind unter anderem Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medrogeston und Dydrogesteron. Es ist darauf zu achten, dass die Gestagen-Dosis ausreichend hoch gewählt wird, damit das proliferierende Endometrium zur sekretorischen Transformation stimuliert wird. Dafür werden meist doppelt so hohe Dosierungen wie bei einer kontinuierlichen kombinierten HRT benötigt. Infolge der sekretorischen Transformation treten Gestagenabbruchsblutungen auf. (19)

#### **1.1.2.2.1 Vorteile und Risiken**

Gestagene schützen als Kombinationspräparat vor einem Östrogen-induziertem Endometriumkarzinom. Des Weiteren verbessern sie den Schlaf und haben eine

antidepressive Wirkung. Negativ zu sehen ist vor allem die Tatsache, dass es bei einer kombinierten MHT, die länger als 5 Jahre andauert, zu einem erhöhtem Mammakarzinomrisiko kommt. (20)

### **1.1.2.3 Androgene**

Androgene werden selten zur Therapie peri- und postmenopausaler Beschwerden eingesetzt, wobei Testosteron transdermal bei Libidostörungen angewandt werden kann. Bei Überdosierungen kann es zu Hirsutismus, Veränderungen der Stimme und einer unerwünscht starken Steigerung der Libido kommen – daher sollte der Androgenspiegel nicht über dem Normbereich der Frau liegen. (19)

### **1.1.3 HRT – Therapieschemata**

Es lassen sich grob vier Therapieschemata unterscheiden.

- Die sequentiell kombinierte Hormontherapie kommt in der Peri- und Postmenopause zur Anwendung und kombiniert Östrogen und zusätzlich Gestagen für jeweils 10 bis 14 Tage, wodurch es zu einer Abbruchsblutung kommt.
- Die kontinuierliche kombinierte Hormontherapie mit Östrogen und Gestagen wird bei Frauen in der Postmenopause angewandt, wobei diese noch einen funktionsfähigen Uterus besitzen.
- Die kontinuierliche Östrogen-Monotherapie findet nur bei Frauen nach Hysterektomie Anwendung, da hier durch das fehlende Endometrium keine Antagonisierung durch Gestagene notwendig ist. Diese kann peroral, transdermal oder als monatliches intramuskuläres Depot appliziert werden.
- Schlussendlich gibt es noch die Möglichkeit der vaginalen Östrogentherapie, welche aber überwiegend Frauen mit rein urogenitalen Beschwerden wie Vaginalatrophie, Dyspareunie oder Harninkontinenz vorbehalten ist. Hierbei besteht die Möglichkeit, Östriol intravaginal als Ovula oder als Creme zur Applikation am Introitus vaginae anzuwenden. (20)

### **1.1.4 Kontraindikationen**

Die Anwendung einer HRT ist kontraindiziert bei einem vorbestehenden Mammakarzinom oder Endometriumkarzinom, sowie bei ungeklärten vaginalen Blutungen. Da es unter der HRT durch Östrogene zu einer vermehrten Gerinnungsneigung kommt, darf bei venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen oder genetisch bedingtem erhöhten

Thromboserisiko keine Hormontherapie stattfinden. (20) Patientinnen mit einem homozygoten Faktor V Leiden haben das höchste Risiko für die Entwicklung venöser Thrombosen. (19) Des Weiteren sind Antithrombin-III-, Protein-C- und Protein-S-Mangel zu nennen, sowie Antiphospholipid-Antikörper und eine Hyperhomocysteinämie. (21) Das Risiko thrombogener Effekte ist abhängig von der Applikationsform der HRT. Die orale Anwendung hat dabei ein höheres Risiko für die Entwicklung venöser Thrombosen und Thromboembolien als die transdermale. (19)

## 1.2 Hormonelle Kontrazeption

Im Rahmen der hormonellen Kontrazeption werden unterschiedliche Östrogen-Gestagen-Kombinationen oder reine Gestagene in Form von Tabletten, Spritzen, Pflastern, Vaginalringen, Intrauterinsystemen (IUS) oder subkutan appliziert. Voraussetzung für die Einnahme der hormonellen Verhütung ist das Ende des Knochenwachstums, welches in der Regel um das 15. Lebensjahr stattfindet und eine zwei Jahre zurückliegende Menarche, damit eventuelle ovarielle Funktionsstörungen nicht verdeckt werden. Der kontrazeptive Effekt ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Durch Östrogene und Gestagene kommt es zur Hemmung der Ovulation, des Weiteren erhöht sich die Viskosität des Zervixschleims, wodurch das Aufsteigen der Spermien verhindert wird. Durch die Veränderung des Endometriums kommt es infolgedessen zur Nidationshemmung – die Einnistung der befruchteten Eizelle in die Gebärmutter Schleimhaut wird verhindert. Zudem wird die Tubenperistaltik gedrosselt, was wiederum den Transport der befruchteten Eizelle in Richtung des Endometriums verlangsamt. Ein weiterer Effekt der hormonellen Kontrazeption stellt die Wachstumshemmung der Follikel aufgrund einer gehemmten Gonadotropinausschüttung dar. (19)

### 1.2.1 Verwendete Substanzen

Die in den hormonellen Kontrazeptiva enthaltenen Hormone sind künstlich hergestellte Derivate der natürlichen weiblichen Geschlechtshormone, welche durch Substitution von Ethinyl- oder Methylgruppen wirksam werden. (22) Je nach Zusammensetzung des Präparats werden östrogene und gestagene Komponenten angewandt. Als östrogene Wirkstoffe werden einerseits natürliche Östrogene wie Estradiol und Estradiolvalerat, sowie Ethinylestradiol als synthetisches Östrogen angewendet. Die Dosierungsschwankungen liegen je nach Präparat zwischen 0,03 und 0,08 mg. Die Gestagen-Komponenten sind einerseits Progesteron-Derivate oder 19-Nortestosteron-Derivate. (19) Die Nortestosteron-Derivate gliedern sich wiederum in die Norethisteron- (Norethisteron, Norethisteronacetat, Dienogest) und Norgestrelgruppe (Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestim). Zu den Progesteronderivaten zählen die Wirkstoffe der  $17\alpha$ -Hydroxyprogesterongruppe (Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat) sowie das 19-Norprogesteron-Derivat (Nomegestrolacetat). (22) Hierbei kann man zwischen androgener (Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest, Drospiridon), antiandrogener (Levonorgestrel), sowie schwach antiandrogener und stark antiöstrogener (Nomegestrolacetat) Teilwirkung

unterscheiden. Die Dosierungen liegen zwischen 0,07 und 2mg. (19)

Derivate von Nortestosteron	Derivate von Progesteron	Spironolacton-Derivate
Noethisterongruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norethisteron</li> <li>• Norethisteronacetat</li> <li>• Lyestrenol</li> <li>• Dienogest</li> </ul> Norgestrelgruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Levonorgestrel</li> <li>• Gestoden</li> <li>• Desogestrel</li> <li>• Norgestimat</li> </ul>	17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterongruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyproteronacetat</li> <li>• Chlormadinonacetat</li> </ul> 19-Norprogesteron-Derivat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nomegestrolacetat</li> </ul>	17 $\alpha$ -Spironolacton-Derivat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drospirenon</li> </ul>

Abbildung 1: Am häufigsten verwendete Östrogene und Gestagene in hormonellen Kontrazeptiva (22)

## 1.2.2 Präparattypen

### 1.2.2.1 Orale Kontrazeption

Es werden in Abhängigkeit der Hormonzusammensetzung von Östrogenen und Gestagenen verschiedene Präparatklassen unterschieden, welche von Ein-, Zwei- und Drei-Phasen-Präparaten bis hin zur Minipille reichen. Ein-Phasen-Präparate bestehen aus einem konstanten Östrogen- und Gestagenanteil und werden im Langzyklus, also bei durchgehender Einnahme, vor allem bei Beschwerden wie Dysmenorrhö, Hypermenorrhö, PMS, Endometriose, funktionellen Zysten und Depressionen eingesetzt. Dabei werden drei Medikamentenblister hintereinander eingenommen und danach wird eine achttägige Pause eingelegt, damit eine Abbruchsblutung auftreten kann. Es besteht auch die Möglichkeit, die Blister so lange einzunehmen, bis eine Durchbruchsblutung erscheint, danach wird eine achttägige Pause im Rahmen der Abbruchsblutung eingelegt. Zwei-Phasen-Präparate beinhalten einen konstanten Östrogenanteil und mit Beginn der 2. Zyklusphase (7.-11. Tag) sowie zusätzlich einen konstanten Gestagenanteil für weitere 10-15 Tage. Durch die Gabe des Gestagens vor Eintritt der Ovulation wird die Spermienaszension verhindert. Zwei-Stufen-Präparate beinhalten in der ersten Phase eine konstante Östrogendosis und eine geringe Dosis an Gestagen, welche in der zweiten Zyklusphase gesteigert wird. Drei-Phasen-Präparate haben das Ziel, die Dosis der verabreichten Hormone auf den natürlichen Zyklus der Frau abzustimmen. In der ersten Phase wird eine geringe Östrogen- und Gestagendosis verabreicht, wobei diese in der zweiten Phase etwas erhöht werden - in der dritten Phase wiederum wird das Östrogen reduziert und im Gegenzug das Gestagen angehoben. Eine weitere Möglichkeit der oralen Kontrazeption stellt die Minipille dar, welche ausschließlich

niedrig dosiertes Gestagen enthält und ohne Unterbrechung eingenommen wird. Ihre Wirkung entfaltet sich durch die Ausbildung einer Spermiensperre aufgrund des veränderten Zervixsekretes. Bei der Einnahme der Minipille muss auf die regelmäßige exakte tageszeitliche Einnahme geachtet werden. (19) Bereits eine zwei- bis dreistündige verspätete Einnahme sowie ein Unterbrechen der Einnahme hätte ein Versagen des kontrazeptiven Schutzes zur Folge. (22) Ein Vorteil dieses Präparates liegt darin, dass es aufgrund des fehlenden Östrogenanteils auch während der Stillperiode angewendet werden darf – Östrogene hingegen würden die Milchproduktion reduzieren. (20) Die aufgrund der fehlenden Östrogengabe auftretenden Durchbruchs- und Schmierblutungen oder der komplette Ausfall der Menstruation werden als unangenehm empfunden. Infolgedessen wird die Minipille heutzutage nur mehr bei absoluter Kontraindikation für Östrogene verschrieben. (22)

#### **1.2.2.2 Depotpräparate**

Orale Kontrazeptiva zählen, bei täglich korrekter Einnahme, zu den effektivsten und populärsten Verhütungsmethoden. Die langfristige Anwendung kann jedoch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Migräne, Brust- und Gebärmutterhalskrebs, sowie Leberschäden einhergehen. Jene Nebenwirkungen und die Notwendigkeit der täglichen Einnahme reduzieren die Compliance bei Langzeitanwendung. Deshalb wurden Depotgestagene entwickelt, um die Compliance zu verbessern, Nebenwirkungen zu reduzieren und die therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen. (23) Sie wirken der Ovulation entgegen, reduzieren die Motilität der Tuben, fördern die Endometriumatrophie und erschweren den Eintritt der Spermien in die Gebärmutter durch eine veränderte Konsistenz des Zervixschleims. (19) Des Weiteren gibt es die Möglichkeit einer 3-Monats-Spritze, wobei langwirkende Gestagene wie Medroxyprogesteronacetat oder Norethisteronacetat intramuskulär im Abstand von drei Monaten appliziert werden. (24) Nachteilig wird bei diesem Präparat der bis zu zwei Jahre andauernde Gestageneffekt nach letzter Applikation angemerkt, was zu einer Infertilität in diesem Zeitraum führt. Auch führt die Anwendung bei fast einem Drittel der Frauen zu schlecht beeinflussbaren Zwischen- und Schmierblutungen, welche nach mehreren Wochen in einer Amenorrhö resultieren. Eine Alternative bietet das Depotpräparat in Form eines implantierten Stäbchens, welches für einen Zeitraum von drei Jahren dortbleibt. Dabei wird Etonogestrel als kleines Kunststoff-Stäbchen in Rahmen einer Lokalanästhesie in die Oberarminnenseite implantiert. Die Wirkung entfaltet sich im Rahmen einer Ovulationshemmung und Veränderung der

Zervixviskosität. (22) Als negativen Effekt sind mögliche auftretende Zwischenblutungen zu nennen. (19)

### **1.2.2.3 Weitere Applikationsformen der hormonellen Kontrazeption**

Das Verhütungspflaster wird über drei Wochen jeweils wöchentlich geklebt, wodurch der Wirkstoff von 20 µg Ethinylöstradiol und 150 µg Norelgestromin kontinuierlich pro Tag abgegeben wird. Nach dreiwöchiger Anwendung folgt eine Woche ohne Pflaster, wodurch eine Abbruchsblutung auftritt. (19) Das Matrixpflaster wird am Oberarm, Rücken, Bauch oder Gesäß angebracht, die Wirkstoffe werden dabei über die Haut aufgenommen und es kommt zur Ovulationshemmung. (22) Beim Hormonring wird ein flexibler 5 mm großer Ring, der kontinuierlich 15 µg Ethinylestradiol und 120 µg Etonogestrel täglich abgibt, für eine Dauer von 3 Wochen von der Frau in die Vagina eingeführt. (19) Die abgegebenen Hormone werden über die Vaginalwand aufgenommen und führen zur Hemmung der Ovulation. Dabei ist die genaue Lage des Rings in der Vagina nebensächlich. Nach dreiwöchiger Anwendung wird der Ring für eine Woche entfernt, wodurch es zu einer Entzugsblutung kommt. (22) Generell besteht die Möglichkeit, den Vaginalring während des Geschlechtsverkehrs für eine Dauer von drei Stunden zu entfernen, ohne die kontrazeptive Wirkung zu verlieren. (19) Schlussendlich gibt es noch die Möglichkeit eines Intrauterinpressars (IUP). Dabei wird ein T-förmiger Kunststoffkörper, der von einem Levonorgestrel-Depot umhüllt ist, in den Uterus eingelegt. Die Verhütungsdauer beträgt je nach Präparat drei bis acht Jahre – die Indikation betrifft vor allem Frauen, die bereits Kinder haben, das 35. Lebensjahr erreicht haben, sowie unter Hypermenorrhö leiden, da die Blutungsmenge durch die Anwendung deutlich reduziert werden kann. (24)

### **1.2.2.4 Postkoitale Kontrazeption**

Die Postkoitalpille ist nicht für die regelmäßige Kontrazeption geeignet und kann nur einmal im Zyklus angewendet werden. Nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr wird die Pille in Form eines Gestagen-Präparats (Levonorgestrel) oder eines Antigestagens (Ulipristalacetat) innerhalb von 48 Stunden bis maximal fünf Tagen appliziert. (19) Die Gebärmutter Schleimhaut wird frühzeitig umgewandelt und es kommt zu einer Entzugsblutung, wodurch die Nidation nicht stattfinden kann. (22) Dadurch wird der Eisprung verschoben und eine Schwangerschaft im besten Fall verhindert. Die Postkoitalpille kann pro Zyklus nur einmal eingenommen werden und wirkt bei rechtzeitiger Einnahme in 97-99% der Fälle einer Schwangerschaft entgegen. (19)

### 1.3 In-vitro-Fertilisation

In-vitro-Fertilisation beschreibt den Vorgang, bei dem Eizellen extrakorporal befruchtet werden. (18) Durch ovarielle Stimulation werden Eizellen aus reifen Follikeln gewonnen, welche im Labor mit Spermatozoen zusammengeführt werden. Infolgedessen soll eine Befruchtung erfolgen. Dieses Verfahren wird bei weiblicher Sterilität und Subfertilität des Partners angewendet und stellt für viele Paare die einzige Möglichkeit dar, ein leibliches Kind zu bekommen.

Durch eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation wird erreicht, dass mehrere Eizellen für die Befruchtung zur Verfügung stehen. Durch die Gabe von GnRH-Analoga (Agonisten oder Antagonisten) wird die LH-Freisetzung aus der Hypophyse verhindert, da diese nicht mehr auf endogenes GnRH reagiert. Dadurch wird einem unerwünschten frühzeitigen Eisprung entgegengewirkt. Es reifen mehrere Follikel gleichzeitig heran, wodurch Eizellgewinnung und Embryotransfer zeitlich exakt geplant werden können. Durch die Verabreichung von FSH, LH und HMG wird die Reifung der Follikel angetrieben und deren Wachstum ultraschallgezielt beobachtet. Bei Erreichen der erforderlichen Größe wird durch Verabreichung von HCG der Eisprung ausgelöst.

Mithilfe transvaginaler Sonografie oder laparoskopisch werden die Follikel, in denen sich die Eizellen befinden, punktiert. Der Inhalt der Follikel wird abgesaugt und mikroskopisch auf reife Eizellen kontrolliert. (22) Die gewonnen Oozyten-Cumulus-Komplexe (Eizellen umgeben von Granulosazellen) werden im Nährmedium kultiviert und im Brutschrank konserviert.

Zeitgleich zur Follikelpunktion wird Ejakulat vom Partner aufbereitet. Es existieren hierfür drei verschiedene Verfahren, deren gemeinsames Ziel es ist, immotile und wenig motile Spermien zurückzuhalten, um eine hohe Konzentration an Spermisuspension mit guter Motilität zu erhalten. Die aufbereiteten Spermien werden den kultivierten Eizellen im Verhältnis 100.000:1 beigegeben. (18)

16 bis 20 Stunden nach der Insemination wird untersucht, ob die Eizellen bereits Vorkerne gebildet haben, da dies den Beginn des Befruchtungsprozesses markiert. (22) Mithilfe des Punkte-Scores von Scott und Smith kann durch Beurteilung des Zytoplasmas, der Lage der Vorkerne zueinander und die Anordnung der Nukleoli schon im Vorkernstadium die Qualität der Eizellen abgeschätzt werden, um die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Implantation zu erhöhen. (18) Haben sich die Eizellen befruchtet, so werden sie zu

Embryonen weitergezüchtet und innerhalb von fünf Tagen in die Gebärmutter transferiert. Meistens werden ein oder zwei, bis maximal drei übertragen. (22) Die Embryonen haben dabei das Vier-, Sechs- oder seltener das Achtzellstadium erreicht. (18) Alle weiteren Eizellen werden im Pronukleusstadium (Syngamie hat noch nicht stattgefunden) verworfen oder kryokonserviert und bei einem späteren Zyklus wiederverwendet. Zur Unterstützung der Lutealphase und der Implantation werden der Patientin HCG-Injektionen oder Progesteron verabreicht. (22)

Der Behandlungserfolg hängt von mehreren Faktoren ab, wobei vor allem das Alter der Mutter eine große Rolle spielt. Mit zunehmendem Alter ist die Gesamtschwangerschaftsrate vermindert, die Rate an Fehlgeburten steigt und die Wahrscheinlichkeit für eine Mehrlingsschwangerschaft sinkt. Die Baby-take-home-Rate (Lebendgeburtenrate) pro Embryotransfer beträgt knapp 20%, 50-60%, wenn bis zu vier Embryotransfers erfolgten. Dies spricht wiederum dafür, dass 40-50% der betroffenen Paare mit dieser Technik nicht geholfen werden kann und deren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Spontanschwangerschaft weiterhin unter 5% liegt.

Bei einer künstlichen Befruchtung ist die Einlingsschwangerschaft wünschenswert, infolgedessen setzt man sich zum Ziel, Mehrlingsgraviditäten zu vermeiden, ohne die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Schwangerschaft zu reduzieren. Dafür kommt der elektive Single-Embryotransfer (eSET) zur Anwendung, durch den es möglich ist, mithilfe eines Lichtmikroskops die Entwicklungsfähigkeit eines Embryos einzuschätzen. Derjenige Embryo mit der größten Entwicklungschance wird ausgewählt und der Frau transferiert. (18) Der korrekte Zeitpunkt für den Embryotransfer ist umstritten, eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine spätere Geburt bietet aber der Transfer im Blastozystenstadium. (25)

### **1.3.1 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)**

Das OHSS stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation der kontrollierten ovariellen Stimulation dar. Dabei kommt es aufgrund einer unbekanntenen Ursache zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und in weiterer Folge zu einer massiven Verschiebung von intravaskulärer Flüssigkeit in den Extravasalraum. Es wird zwischen einem early- und late-onset OHSS unterschieden, wobei die Beschwerden beim frühen Hyperstimulationssyndrom innerhalb von sieben Tagen nach der Follikelpunktion auftreten, beim späten Syndrom erst nach mehr als sieben Tagen. Infolge der Flüssigkeitsverschiebung, Elektrolytstörung, sowie

der erhöhten Blutviskosität und des Hämatokrits, besteht eine erhöhte Thromboemboliegefahr, außerdem kann es zu Dyspnoe, Oligurie, akutem Nierenversagen, Leukozytose und Stieldrehung der vergrößerten Ovarien kommen. (18)

## **1.4 Neoplasien des Ovars**

Ovarialtumore werden nach ihrem histologischen Ursprung eingeteilt, wobei insgesamt neun Hauptgruppen mit deren Untergruppen abzugrenzen sind.

### **1.4.1 Epitheliale Ovarialtumore**

Epitheliale Tumore entsprechen ungefähr zwei Drittel der primären sowie 90% der bösartigen Ovarialtumore. Sie entwickeln sich aus dem ovariellen Oberflächenepithel und können aufgrund ihrer Abstammung vom Zölomepithel verschiedenste Differenzierungen annehmen. Dazu zählen unter anderem die am häufigsten auftretenden serösen Ovarialtumore, welche in über 50% der Fälle benigne, in 10-15% Borderline-Tumore und in 20-30% maligne Tumore darstellen, wobei die invasiven Karzinome vor allem zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auftreten. Die Tumore befallen verfrüht das gesamte Abdomen und zeichnen sich durch eine frühe lymphatische Metastasierung aus. Bei Erstdiagnose befindet sich der Großteil der Patientinnen bereits im fortgeschrittenen Stadium III oder IV. Die zweithäufigste Gruppe der epithelialen Tumore stellen die muzinösen Tumore dar, welche einerseits gehäuft im Anfangsstadium entdeckt werden, jedoch prognostisch deutlich schlechter abschneiden als seröse Tumore. Endometroide Tumore sind meistens bösartig und kommen oft gleichzeitig mit einem Endometriumkarzinom vor. Eine Sonderform dieser Gruppe beschreibt der maligne mesodermale Müller-Mischtumor, welcher zu den aggressivsten und therapieresistentesten Eierstocktumoren gehört. Von kleinzelligen Karzinomen sind vor allem junge Frauen betroffen. Weiters unterscheidet man bei den epithelialen Karzinomen noch hellzellige-, gemischt-epitheliale-, undifferenzierte- und unklassifizierte epitheliale Tumore. (18)

### **1.4.2 Stromatumore**

Stromatumore entwickeln sich aus dem Ovarialstroma (Sertoli- und Leydigzellen, Granulosa- und Thekazellen), sind überwiegend benigne und machen 8% der Ovarialkarzinome (OK) aus. Wenn die Tumore zur Hormonbildung befähigt sind, treten Symptome wie ein Hyperöstrogenismus (Pubertas praecox, postpubertäre Blutungsstörungen, vermehrt Endometriumkarzinome) oder Hyperandrogenismus mit Virilisierung auf. Eine Untergruppe der Stromatumore stellen die Granulosazelltumore dar, welche Östrogen, Progesteron oder Testosteron bilden können. Diese Gruppe der Tumore muss als potenziell maligne angesehen werden, wobei ungefähr 30% invasiv werden. Thekome und Fibrome sind gutartige Tumore, die vor allem bei postmenopausalen Frauen

vorkommen. Die hormonbildenden Androblastome kommen bei Frauen unter 45 Jahren vor und unterteilen sich aufgrund des Zelltyps in drei Gruppen: die Sertoli-Zelltumore, die Sertoli-Leydig-Zelltumore und die Leydig-Zelltumore. (18)

### **1.4.3 Keimzelltumore**

Keimzelltumore stellen nach den epithelialen Tumoren die zweithäufigste Gruppe von Ovarialkarzinomen dar und stammen von embryonalen Keimzellen ab. In 90% der Fälle sind es gutartige Dermoidzysten. 3-5% der Tumore sind jedoch bösartig, wobei sich diese fast nur im Kindes- und Jugendalter entwickeln. Zu den malignen Keimzelltumoren zählen das Dysgerminom, das malignes Teratom, der endodermale Sinustumor und das Chorionkarzinom. Alle diese Tumore metastasieren frühzeitig in Lunge und Leber. Das Dysgerminom hat eine gute Prognose und tritt vor allem im Alter zwischen 15 und 30 Jahren auf, der endodermale Sinustumor (Dottersacktumor) kommt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr vor. 99% der Teratome sind Dermoidzysten, welche eine Größe von 50 cm erreichen können und mit Talg oder seröser Flüssigkeit gefüllt sind – oberflächlich können Haare und Zähne vorhanden sein, aber auch andere Arten von Gewebe wie Muskel, Nerven und Schleimhaut. Epidermoidzysten, Struma ovarii und Karzinoid zählen ebenfalls zur Gruppe der Teratome. (18)

### **1.4.4 Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie**

Das Auftreten von Ovarialtumoren ist in jeder Altersgruppe möglich, wobei man drei Risikogruppen unterscheidet. Im Kindes- und Jugendalter (10.-14. Lebensjahr) entspricht das zystische gutartige Dermoid dem häufigsten benignen und das Dysgerminom dem häufigsten malignen Karzinomtyp. Bei Frauen in der geschlechtsreifen Phase treten zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr vorwiegend benigne Ovarialkarzinome auf (Dermoidzysten, muzinöse und seröse Zystadenome). Postmenopausale Frauen haben ein dreifach erhöhtes Risiko, an einem bösartigen Ovarialkarzinom zu erkranken.

Maligne Ovarialtumore stellen nach dem Zervix- und Endometriumkarzinom den dritthäufigsten Genitaltumor bei Frauen dar. (18) Die größte Inzidenz jener malignen Tumore tritt bei Frauen zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt auf. (24) Aufgrund ihrer geringen klinischen Symptomatik in der Frühphase werden 70% der Karzinome erst im fortgeschrittenen Stadium III und IV entdeckt, wodurch es die häufigste tödliche Krebserkrankung darstellt (5-Jahres-Überlebensrate zwischen 20 und 40%). (18) Die

Ursache für Ovarialkarzinome ist weitgehend unbekannt, sie treten vor allem sporadisch auf und haben in 20-25% der Fälle eine genetische Ursache. (24, 26)

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms besteht mit zunehmendem Alter, sowie aufgrund genetischer Ursachen. (18) Familiär vorbelastete Frauen erkranken durchschnittlich zehn Jahre früher als Frauen ohne Familienanamnese. (22) Dabei liegt das Risiko für die Frau bei einem betroffenen Verwandten ersten Grades bei drei Prozent, bei zwei erkrankten Verwandten erhöht sich das Risiko auf 30-40%. Genetische Mutationen im Bereich der Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* bedingen ein erheblich höheres Risiko zur Entwicklung eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms. (18) Eine weitere familiär vererbte Erkrankung mit erhöhtem Ovarialkarzinomrisiko stellt das Lynch-Syndrom dar. (24) Des Weiteren stellen vermehrte Ovulationen aufgrund einer frühen Menarche und späten Menopause, sowie Infertilität Risikofaktoren dar. (27) Vermehrte Schwangerschaften als auch eine Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva gelten als protektive Faktoren. (18)

### **1.4.5 Symptome**

Bis dato existieren keine erfolgreichen Screeningmethoden zur Vorsorgeuntersuchung. (27) Ovariale Tumore haben keine charakteristische Symptomatik – gutartige imponieren meistens asymptomatisch und auch maligne Neoplasien bleiben bis zum Erreichen eines fortgeschrittenen Stadiums beschwerdefrei. Mit zunehmender Größe und Wachstum des Tumors stehen vor allem eine Bauchumfangzunahme, Bauchschmerzen und gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund. Auch Unterleibs- und Kreuzschmerzen, sowie ein Völlegefühl sind durch Verwachsungen des Tumors im umliegenden Gewebe möglich. Des Weiteren stellen Vaginalblutungen eine häufige Beschwerde dar. Thrombosen venösen Ursprungs im Bereich der unteren Extremität sind manchmal ein erster Hinweis auf ein Ovarialkarzinom. (18) Auch Stuhlunregelmäßigkeiten, Obstipation, Durchfälle, Meteorismus und Tumorkachexie können im späteren Verlauf auftreten. (27)

Aufgrund des späten Auftretens von Symptomen ist das Erkennen des Karzinoms im Frühstadium eine Seltenheit – bei Diagnose im fortgeschrittenen Stadium liegen die Tumore meistens bereits beidseitig vor und sind intraperitoneal (kleines Becken, Oberbauch, Zwerchfell, Omentum majus) metastasiert. Fernmetastasen im Bereich der Leber, Knochen und Lunge sind selten, aber möglich. (22) Häufig liefert der schnell zunehmende Aszites den entscheidenden Diagnosehinweis. (24)

## 1.5 Endometriumkarzinom

### 1.5.1 Östrogenabhängiges Endometriumkarzinom

Endometriumkarzinome haben ihren Ursprung in der Funktionalis der Gebärmutter Schleimhaut. Dabei handelt es sich um jene Schicht des Endometriums, die im Zuge des weiblichen Zyklus durch Hormone auf- und schließlich wieder abgebaut wird. Das Endometrium selbst wächst und proliferiert durch Einwirkung von Östrogenen, wodurch die Annahme besteht, dass sich Typ-1-Karzinome aufgrund ihrer hohen oberflächlichen Östrogen- und Progesteronrezeptordichte ebenfalls durch Östrogeneinwirkung (Hyperöstrogenismus) entwickeln. (24) Histologisch sieht man endometroide oder muzinöse Adenokarzinome. (27) Unter Hormoneinwirkung wird jene Gruppe der Endometriumkarzinome daher früher zu Symptomen führen, was die Prognose, durch die Erkrankungsdiagnose im frühen Stadium, begünstigt.

Als Vorstufe des Endometriumkarzinoms gilt die atypische adenomatöse Hyperplasie, welche bereits vermehrt Östrogen- und Progesteronrezeptoren besitzt und sich in ungefähr einem Fünftel der Fälle in ein Karzinom entwickelt. (24)

### 1.5.2 Östrogenunabhängiges Endometriumkarzinom

Zu 20% handelt es sich um ein hormonunabhängiges Karzinom, welches wenige oder keine Progesteronrezeptoren besitzt. (24) Es betrifft risikofreie Frauen und entwickelt sich aus der Vorstufe eines endometrialen intraepithelialen Karzinoms. (22) Meistens treten hierbei seröse, klarzellige oder adenosquamöse Histologietypen auf. Typ-II-Karzinome entwickeln sich häufig aufgrund einer Endometriumatrophie oder Polypen. (27) Sehr häufig wird eine Mutation im p53-Gen verzeichnet. Hormonabhängige Risikofaktoren gelten hier nicht. (24)

Kriterium/Parameter	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
Östrogen-Bezug	Ja	Nein
Endometrium	Meist Hyperplasie	Meist Atrophie
Östrogen-/Progesteronrezeptoren	Meist positiv	Meist negativ oder schwach positiv
Erkrankungsalter	55–56 Jahre	65–75 Jahre
Prognose	Stadienabhängig, meist günstig	Stadienabhängig, meist ungünstig
Histologischer Subtyp	Endometrioid, muzinös	Serös, klarzellig
Molekulare Alterationen	PTEN-Inaktivierung Mikrosatelliteninstabilität β-Catenin-Mutationen K-ras-Mutationen	p53-Mutationen E-Cadherin-Inaktivierung PI3KCA-Alteration

Abbildung 2: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms (27)

### **1.5.3 Symptome**

Das Leitsymptom und häufig auch das einzige Symptom stellt die postmenopausale Blutung aus der Gebärmutter (Muttermund) dar, welche durch den Untergang des Endometriumkarzinoms entsteht und sich in Form von Metrorrhagien äußert. Genitale Blutungen im Rahmen maligner Erkrankungen sprechen am häufigsten für ein Endometriumkarzinom, können aber auch Ausdruck eines Karzinoms der Cervix, Vagina, Vulva, Ovarien oder Tuben sein. Je länger die Menopause bereits zurückliegt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutung ein Endometriumkarzinom zur Ursache hat. (24)

Durch eine frühzeitige Beschwerdeabklärung mithilfe einer fraktionierten Kürettage werden mehr als zwei Drittel der Endometriumkarzinome im Frühstadium (Stadium I) diagnostiziert. Jedes 5. Karzinom imponiert völlig beschwerdefrei und ist ein Zufallsbefund im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Eingriffe wegen anderer Ursachen. Problematisch wird es, wenn die Blutungsstörung hormonell behandelt und damit eine Entdeckung des Karzinoms im Frühstadium verpasst wird. Im fortgeschrittenen Tumorstadium kommt es in Folge von Pyo- und Hämatometra zu Schmerzen und uterinem Fluor. (22)

### **1.5.4 Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie**

Beim Endometriumkarzinom handelt es sich um das siebthäufigste Karzinom der Frau mit 142.000 Neuerkrankungen jährlich. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 75. und 79. Lebensjahr. (27) Da die Erstdiagnose meist im Frühstadium erfolgt, zählt es aufgrund einer 5-Jahres-Überlebensrate von 77% zu den Malignomen mit günstiger Prognose. Ältere Frauen leider eher unter aggressiven Typ-II-Karzinomen, deren Prognose ungünstig ist und meist erst im Spätstadium entdeckt werden. (18)

### **1.5.5 Risikofaktoren**

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms stellt ein relativer Östrogenüberschuss dar, welcher durch eine vorzeitige Menarche sowie verspäteten Eintritt der Menopause verursacht werden kann. (27) Weiters führt die menopausale Hormontherapie, ein Granulosazelltumor, sowie das PCO-Syndrom zu einem Überangebot an Östrogenen. Adipositas, Diabetes mellitus, sowie das metabolische Syndrom erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms. (24) Mit steigendem Körpergewicht und Fettgewebe sammeln sich nicht gebundene Östrogene/Östron durch den

Umbau von Androstendion in der Nebenniere an. Zeitgleich sinkt SHBG, was insgesamt einen Anstieg des Östrogens zur Folge hat. (22) Die Behandlung eines Mammakarzinoms mit Tamoxifen verdoppelt das Lebenszeitrisiko von 2,7%, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. (27, 28) Auch genetische Faktoren wie das Lynch-Syndrom (HNPCC-Syndrom) stellen Risikofaktoren dar.

Körperliche Betätigung, eine finale Schwangerschaft im höheren Lebensalter sowie ein Levonorgestrel-haltiger Intrauterinpessar reduzieren das Risiko. (27) Die Überstimulation des Endometriums durch Östrogene kann durch zusätzliche Gabe von Gestagenen, aufgrund deren proliferationshemmenden Wirkung, reduziert werden. (22)

## **1.6 Mammakarzinom**

### **1.6.1 Vorläuferläsionen**

Präkanzerosen des Mammakarzinoms können einerseits von den Läppchen (Lobuli) oder den Milchgängen (Ductuli) der Brust ausgehen. Lobuläre Veränderungen - als lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) bezeichnet – treten meist auf beiden Seiten auf und stellen Risikofaktoren lobulärer Mammakarzinome dar. (19) Sie kommen in 10-15% der Fälle als Vorläufer eines Mammakarzinoms vor. (22) Duktale Veränderungen werden als duktale intraepitheliale Neoplasien (DIN) bezeichnet, wobei man diese hinsichtlich Kernatypie, Nekrosen und deren Risiko für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms in UDH, DIN 1a, DIN 1b, DIN 1c, DIN 2 und DIN 3 unterteilt. (19) Duktale Vorläuferläsionen kommen in 85-90% der Fälle vor. (22)

### **1.6.2 Invasive Karzinome**

Invasive Mammakarzinome unterteilen sich in verschiedene histologische Typen. Der häufigste Tumortyp mit einer Häufigkeit von 40-75% stellt das invasive Karzinom „no special type (NST)“ dar, welches wiederum verschiedene Differenzierungsmuster annehmen kann (medullär, neuroendokrin, pleomorph, melanotisch, onkozytär, etc.). Danach folgt das invasive lobuläre Karzinom mit einer Häufigkeit von 5-15%, sowie das tubuläre, das muzinöse und das mikropapilläre Karzinom in absteigender Frequenz. Weiters existieren noch seltenere Tumorarten wie kribriforme und metaplastische Karzinome, sowie neuroendokrine Neoplasien. (29) Eine Sonderform des Mammakarzinoms stellt der Morbus Paget der Mamille dar. Er zählt zu den duktalem Mammakarzinomen, wobei der Tumor intradermal wächst, sodass Mamille und Warzenvorhof entzündlich, ekzematös rötlich und geschwollen erscheinen. (19)

### **1.6.3 Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie**

Das Mammakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Frau und gleichzeitig die häufigste Todesursache im Alter von 40 bis 50 Jahren. (19) Jedes Jahr erkranken weltweit 2,26 Millionen Frauen, 685.000 sterben. (29) Das Risiko steigt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und steigt nochmals mit Beginn der Postmenopause. Statistisch gesehen erkrankt somit jede 9. Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom. (19) Das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung beträgt 59,7 Jahre für In-situ-Karzinome, wobei invasive Karzinome im Mittel mit 64,7 Jahren auftreten. Die Häufigkeit sinkt mit zunehmendem

Alter, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Vorläuferkarzinoms beträgt 1,5%, sowie 7,1% für invasive Karzinome. (29)

## **1.6.4 Risikofaktoren**

### **1.6.4.1 Nichtgenetische Risikofaktoren**

Das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms ist beeinflusst durch verschiedenste Faktoren. Dazu zählen Reproduktions- und Zykluscharakteristika, der Ernährungszustand, BMI, die körperliche Fitness, Vorerkrankungen, der Kontakt mit schädlichen Stoffen (Kanzerogene, Strahlung), eine hohe Dichte des Brustgewebes, das Auftreten von Präkanzerosen sowie endokrine fetale/frühkindliche Entwicklungsstörungen. (29) Eine frühe Menarche und späte Menopause erhöhen das Risiko durch lange Östrogenwirkung, sowie eine übersteigerte postmenopausale Östrogentherapie. Des Weiteren stellen Nulliparität und fortgeschrittenes Alter zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft (30 Jahre und älter) Risikofaktoren dar. (22)

### **1.6.4.2 Genetische Risikofaktoren**

Die Entstehung von Mammakarzinomen ist mit dem Auftreten von hoch-, moderat oder schwachen Risikogenen verbunden. Zu den Hochrisikogenen zählen vor allem *BRC1A1*, *BRC1A2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *STK11*, und *PTEN*, moderate Risikogene stellen *CHEK2* und *ATM* dar. SNPs – krankheitsassoziierte Single Nucleotide Polymorphisms – beschreiben in der Bevölkerung häufig auftretende genetisch schwache Belastungsfaktoren, die gemeinsam mit weiteren nichtgenetischen Risikofaktoren das Krankheitsrisiko erhöhen. (29) Mithilfe des Polygenic Risk Scores (PRS) wird anhand vordefinierter SNPs die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung und phänotypische Ausprägung einer Karzinomkrankung berechnet. (30) Ein aufgetretenes Mammakarzinom ein- und beidseitig bei Verwandten ersten Grades, sowie ein Mammakarzinom der kontralateralen Brust erhöhen ebenfalls das Risiko, zu erkranken. (22)

Es ist bis dato noch nicht möglich, das persönliche Erkrankungsrisiko für eine einzelne Person zu bestimmen. Zum Ziel setzt man sich momentan, Maßnahmen zur Prävention individuell an das Risiko anzupassen, sodass Hochrisiko-Patientinnen sich einer ausführlichen Frühuntersuchung unterziehen, während Frauen mit geringem Risiko ein Routine-Screening erhalten. (29)

### 1.6.5 Präventionsmaßnahmen

Zur Minimierung des Erkrankungsrisikos eines Mammakarzinoms existieren eine Reihe von Präventionsmaßnahmen: Das Körpergewicht hat massiven Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms, weshalb ein BMI zwischen 18 und 25 empfohlen wird, da sowohl die Unter- als auch die Überschreitung der Werte das Erkrankungsrisiko erhöhen. Mit steigendem BMI in der Postmenopause werden subkutan vermehrt Androgene zu Östrogenen umgewandelt, was wiederum die Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs erhöht. Prämenopausal entwickeln sich aufgrund eines erhöhten Körpergewichts vermehrt triple-negative- und Luminal-B-Tumore – auch Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für triple-negative und HER2/neu positive Tumore. Schlanke Frauen sind stellenweise vierfach höher gefährdet, an prä- und postmenopausalen Mammakarzinomen zu erkranken, als hochgradig übergewichtige.

Zusätzlich zur Einhaltung eines gesunden Körpergewichts spielen eine gesunde Ernährungsweise und mäßiger Ausdauersport eine wichtige Rolle, um das Mammakarzinomrisiko zu minimieren. Risikominimierende Effekte körperlicher Aktivität stellen die reduzierte postmenopausale Östrogen- und Androgenproduktion, die Abnahme des Körpergewichts und damit des Fettanteils, die Aktivierung zellulärer Entgiftungsmechanismen sowie immunmodulatorische und antiinflammatorische Effekte als auch die Stabilisierung des Glukosestoffwechsels dar. Vor allem im jungen Alter (5-19 Jahren) reduziert Sport das Mammakarzinomrisiko in der Normal-, als auch in der Risikopopulation - *BRCA1/2* Trägerinnen können eine Risikoreduktion bis zu 38% erfahren. Ziel ist es, vor allem durch körperliche Aktivität maligne, kardiovaskuläre, diabetische und neurologische Erkrankungen zu minimieren.

Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht bei vermehrtem Verzehr von frittierten Speisen, festem Öl und Fett oder Zuckerkonsum. Empfohlen wird eine vorwiegend pflanzenhaltige Ernährungsweise mit Kalorienreduktion, wodurch das Erkrankungsrisiko sogar bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen reduziert werden kann. Weiters können eine mediterrane Ernährung, eine diätetische Fettrestriktion sowie die Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) eine Reduktion des Brustkrebsrisikos erzielen.

Der Konsum jeglicher Art von Alkohol in höheren Tagesmengen erhöht das Mammakarzinomrisiko und verringert das Gesamtüberleben. 10 Gramm Alkohol pro Tag erhöhen das Risiko prämenopausal um 10,5%, postmenopausal bis zu 11,1%, wobei

hormonrezeptorpositive und invasiv-lobuläre Tumore etwas stärker betroffen sind. Somit ist davon auszugehen, dass Alkohol karzinogen auf die Brustdrüse wirkt und die Entwicklung eines Karzinoms fördert. Frauen wird daher empfohlen, den Alkoholkonsum unter 10g/Tag zu halten, als auch zwei bis drei Tage wöchentlich abstinenz zu bleiben. (29)

### **1.6.6 Symptome**

Das Mammakarzinom tritt in über 50% der Fälle im Bereich des oberen äußeren Quadranten auf, wobei es sich meist auf eine Brust beschränkt – in 53% der Fälle handelt es sich dabei um die linke Brustdrüse. In absteigender Häufigkeit tritt das Karzinom im oberen inneren Quadranten und retroareolär auf, danach folgt der untere äußere Quadrant. Selten tritt es im unteren inneren Quadranten auf. In 5-10% der Fälle findet man ein kontralaterales Zweitkarzinom. (22)

Leitsymptom des Mammakarzinoms ist ein palpabler Knoten der Brust, der meist als hart, wenig verschieblich, nicht schmerzhaft und schlecht abgrenzbar imponiert. Des Weiteren tastet man Lymphknoten axillär oder supraklavikulär. Auch eine neu auftretende Asymmetrie der Brüste sowie Veränderungen der Brustwarze sprechen für ein Mammakarzinom. Als weiteres Symptom kommt eine einseitige blutige Sekretion aus der Mamille vor. Weiters sollte auf Hauteinziehungen oder -vorwölbungen geachtet werden. Beim Jackson-Phänomen zeigt sich beim Zusammendrücken der tastbaren Raumforderung anstatt einer Vorwölbung eine pathologische Hauteinziehung (Plateau-Phänomen). Diese Hautveränderung entsteht, wenn der Tumor sich an den Aufhängebändern der Brust (Cooper'sche Bänder) festgesetzt hat. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu Hautveränderungen wie der Orangenhaut (Peau d'orange), ausgelöst durch ein intradermales Lymphödem. (22) Selten imponiert die Brust schmerzhaft. (19) Da der Brustschmerz jedoch kein typisches Karzinomzeichen darstellt, sollte ein neu aufgetretener Schmerz abgeklärt werden, da er bei 7% der Tumorpatientinnen als primäres Symptom auftritt. Frühsymptome des Mammakarzinoms existieren nicht, die genannten Symptome treten meistens erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Tumore werden im Anfangsstadium daher vor allem im Rahmen der Mammografie entdeckt. (22)

## 1.7 Risikogene und Syndrome

### 1.7.1 *BRCA1* und *BRCA2*

Die Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* sind für die Zellreifung und -differenzierung sowie der DNA-Reparatur verantwortlich. Sie sind am langen Arm des Chromosom 17 (*BRCA1*) bzw. Chromosom 13 (*BRCA2*) auffindbar. Kommt es zur Mutation in einem der beiden Gene, resultiert dies im Rahmen der Proteinbiosynthese in einem Kettenabbruch und der Produktion funktionsloser Reparaturproteine. Dadurch kommt es zur malignen Veränderung von Zellen. Infolgedessen kommt es zu erhöhtem Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinomen (Hochrisikogene). (18) Kolon-, Pankreas-, Magen- und Eileiterkarzinome treten besonders bei *BRCA1* Mutationen auf. *BRCA2*-Mutationen sprechen für gehäuftes Auftreten von Prostata-, Pankreas-, Gallenblasen/-wegs-, und Magenkarzinome sowie malignen Melanomen. (31) Mutationen in den *BRCA*-Genen werden autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt, wobei sie in der Hälfte der Fälle an Nachkommen übertragen werden. Die tatsächliche Ausprägung der Karzinomerkrankungen bei Mutationsträgern treten nur dann auf, wenn auch das zweite gesunde Allel (Wildtyp-Allel) im jeweiligen Organ zugrunde geht, da die Erkrankung auf zellulärer Ebene autosomal rezessiv ist. (18) Durch den Verlust des zweiten Wildtyp-Alles in einer isolierten Zelle des Mamma- oder Ovarialgewebes kann die Mutation in einem der Tumorsuppressorgene durch das Fehlen der Heterozygotie bewiesen werden. (29) Mutationen, die spontan auftreten, kommen fast nie vor. (18)

Das HBOC-Syndrom (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome) beschreibt die autosomal dominante Keimbahnmutation des *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gens, welches die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Mamma- und Ovarialkarzinoms erhöht. (32) Mutationen in den *BRCA*-Genen sind für ein Viertel der erblichen Mammakarzinome verantwortlich. Brustkrebs tritt bei Mutationsträgern im Vergleich zur Normalbevölkerung 5- bis 8-fach häufiger auf, das Risiko für Ovarialkarzinome ist 20- bis 50-fach erhöht. (18) Wird eine pathogene Veränderung in einem *BRCA*-Gen innerhalb einer Familie mit mehreren Erkrankten nachweislich, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um 80% für *BRCA1*-Betroffene und um 65% beim Nachweis einer *BRCA2* Mutation. (29) *BRCA1* Mammakarzinome sind zu 70% triple negativ, während Betroffene mit *BRCA2*-Mutationen vorrangig hormonrezeptorpositive Karzinome entwickeln. (33) Das Lebenszeitrisiko für das Ovarialkarzinom beträgt hingegen 55% beziehungsweise 25%.

Generell erkranken *BRCA1*-Betroffene 10 Jahre früher (Mitte/Ende 40) als *BRCA2*-Betroffene und der Altersgipfel für sporadische Mammakarzinome liegt sogar 20 Jahre darüber. Beide pathogenen Varianten erhöhen die Wahrscheinlichkeit für ein kontralaterales Karzinom, sowie Lokalrezidive, wobei diese die Prognose nicht verschlechtern. Vor allem für *BRCA2*-Träger erhöht sich das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms, Prostatakarzinoms und männlichen Mammakarzinoms erheblich. (29)

23% der Ovarialkarzinome (OK) sind hereditärer Ursache, wobei 10-15% aller epithelialer und 20-25% aller high-grade serösen Eierstocktumore durch eine Mutation in den *BRCA*-Genen verursacht sind. Das kumulative Risiko bis zum 80. Lebensjahr an einem OK zu erkranken, liegt für *BRCA1* und *BRCA2* bei 44% bzw. 17%. Neben den *BRCA*-Genen existieren noch mindestens 16 weitere Gene, welche hereditäre OK zur Ursache haben können. (26)

Einige Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines serous-like Endometriumkarzinoms bei *BRCA1*-Patientinnen beschrieben. Es herrscht jedoch Uneinigkeit darüber, ob *BRCA*-Mutationen das Risiko für die Entwicklung eines EC erhöhen. (32)

### **1.7.2 *RAD51C/RAD51D***

Das Tumorsuppressorgen *RAD51C* ist wie die *BRCA*-Gene für die Reparatur von DNA-Doppelsträngen verantwortlich. In 1,5-4% der Fälle ist es für erblichen Brust- und Eierstockkrebs verantwortlich. (18) Ein moderat erhöhtes Risiko besteht besonders für triple-negative- sowie ER-Mammakarzinome. Eine pathogene Veränderung im *RAD51D*-Gen erhöht ebenso das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms, das Mammakarzinomrisiko ist mäßig erhöht. (29) Das kumulative Risiko für die Entwicklung eines tubo-ovariellen Karzinoms bis zum 80. Lebensjahr beträgt 11% für *RAD51C* und 13% für *RAD51D*. Beim Mammakarzinom hingegen spricht man von einem kumulativen Risiko von 21% bei *RAD51C* und 20% bei *RAD51D*. (34)

### **1.7.3 *TP53***

Das Tumorsuppressorgen p53 wird als „gatekeeper gene“ bezeichnet, da es unverzichtbar für die Identifizierung von DNA-Schäden und gleichzeitiger Aktivierung zellulärer Reparaturmechanismen ist, die Zellproliferation kontrolliert und vor der malignen Entartung von Zellen schützt. (35) Es wirkt als Transkriptionsfaktor, reguliert die Expression

verschiedenster Gene und hält die Integrität und Stabilität des Genoms aufrecht. (36) Kommt es zur Mutation des Gens, resultiert dies in einem Funktionsverlust, woraufhin sich Zellen ungehindert teilen und dadurch ein Karzinom entstehen kann. P53-Mutationen können einerseits sporadisch auftreten oder vererbt werden – in diesem Fall spricht man vom Li-Fraumeni Syndrom (LFS). LFS-Patient:innen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung multipler Krebsarten, unter anderem Brust-, Ovarial-, Pankreas- und Kolorektalkarzinome.

Brustkrebs tritt bis zum 50. Lebensjahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% auf. Jene Mammakarzinome treten entsprechend im jüngeren Alter auf und sind meistens aggressiver Natur. P53-Mutationen sind zusätzlich mit einem schlechteren Outcome, reduzierter Überlebensrate und erhöhtem Rezidiv- und Metastasierungsrisiko assoziiert. Am häufigsten treten basal-like Mammakarzinome auf. Erblisch bedingte Mammakarzinome durch *TP53*-Mutation sind mit einer 1% Auftretswahrscheinlichkeit selten, erworbene Mutationen aufgrund von Lebensstil, Strahlung, Chemikalien oder anderen Karzinogenen treten dagegen häufiger auf. Dabei sind in 30% aller Mammakarzinome P53-Mutationen nachweisbar. (35) Die Unterbindung der P53-Funktion führt neben basal-like Mammakarzinomen auch zu high-grade serösen Ovarialkarzinomen. Low-grade seröse- sowie Borderline Ovarialkarzinome und Luminal A-Mammakarzinome kommen selten vor. (36)

Beim Li-Fraumeni Syndrom handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation im *TP53*-Gen. Im Alter von 5 Jahren haben 22% der Mutationsträger:innen ein Karzinom entwickelt, mit 18 sind es bereits 41%. Am häufigsten treten Karzinome der Brust auf (6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko), sowie Weichteilsarkome, ZNS-Tumore und Osteosarkome mit abnehmender Wahrscheinlichkeit. (29, 37, 38) Das kumulative Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms bei LFS-Patient:innen liegt bei 50% bis zum 40. Lebensjahr, bis zum 60. Lebensjahr erhöht sich das Risiko auf bis zu 90%. (38) In der Kindheitsphase treten vor allem Nierenrindentumore, Rhabdomyosarkome oder Medulloblastome auf, die frühe Erwachsenenphase ist gekennzeichnet durch Brustkrebs, Osteosarkom und Glioblastom. Im späten Erwachsenenalter imponieren Pankreas- oder Prostatakarzinome. (29) Für LFS-Frauen besteht ein 85% Lebenszeitrisiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken – dies ist vergleichbar mit den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2*. (38) Das Risiko für die Entwicklung eines epithelialen OK entspricht dem der Normalbevölkerung, die Karzinome treten jedoch mit 39,5 Jahren deutlich früher auf. (26) Die Penetranz einer Keimbahnmutation des *TP53*-Gens hängt mit der Mutationsart und den damit verbundenen

verschiedenen Tumorrisiken zusammen. Es wird zwischen Missense- und Nullmutationen (Frameshift-, Nonsense-, Splicing-, Nicht-dominant-negative Missense-Mutation) unterschieden. Bei dominant-negativen Missense-Mutationen wird die Transkriptionsfähigkeit des p53-Proteins eingeschränkt, sodass gestörte oder nicht-funktionsfähige p53-Proteine entstehen. Jene dominant-negative Missense *TP53*-Mutationsvarianten treten vorwiegend in Familien mit gehäuftem Vorkommen von Karzinomen im Kindesalter auf und haben eine hohe Penetranz. Nullmutationsvarianten mit geringer Penetranz findet man hingegen bei Familien mit überwiegender Karzinommanifestation im Erwachsenenalter. (39)

#### **1.7.4 *PTEN***

Das Tumorsuppressorgen *PTEN* spielt eine Rolle im Rahmen der Zellproliferation. (26) Aufgrund einer autosomal dominanten Keimbahnmutation am Chromosom 10 kommt es zu dem *PTEN*-assoziierten Tumorprädispositionssyndrom, das mehrere Unterformen umfasst, unter anderem das Cowden-Syndrom (Syndrom der multiplen Hamartome), durch das es zum multiplen Vorkommen von gut- und bösartigen Tumoren verschiedenster Organe kommt. Des Weiteren erhöht sich das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um 25-50%, das Risiko für ein Ovarialkarzinom liegt bei 5-10%. (18) Sokolova et al. beschreibt das Mammakarzinom mit einem Lebenszeitrisiko von 85% als die häufigste auftretende Malignomform im Rahmen des Cowden-Syndroms. (40) Das Lebenszeitrisiko für Frauen, durch eine Mutation im Tumorsuppressorgen *PTEN* ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, liegt bei 10-28%. (32) Pietragalla et al. gibt ein Risiko von 5-10% an. (26)

#### **1.7.5 Lynch-Syndrom**

Das Lynch-Syndrom (früher auch als HNPCC – hereditary nonpolyposis colorectal cancer bezeichnet) zählt neben dem „Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome“ (HBOC) und dem Cowden Syndrom zu einem der drei Syndrome, das hereditäre Endometriumkarzinome (EC) verursachen kann. Dabei handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Mutation von DNA mismatch repair Genen (MMR), welche normalerweise für das Erkennen und die Reparatur von Basen-Fehlpaarungen während der DNA-Replikation verantwortlich sind. (32, 41) *MLH1* und *MSH2* sind in 70-90% der Fälle betroffen, *MSH6* und *PMS2* zu 10-30%. In der Allgemeinbevölkerung findet man häufiger *MSH6*- und *PMS2*-Mutationen. Diese Diskordanz ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass *MLH1*- und *MSH2*-Mutationen ein erhöhtes Tumorrisiko im Vergleich

zu *MSH6*- und *PMS2*-Mutationen aufweisen, was deren Vorkommen im Rahmen des Lynch-Syndroms erhöht. (42) Patientinnen mit einer Keimbahnmutation in MMR-Genen haben ein kumulatives Lebenszeitrisiko von 20-70%, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Bei Mutationen in den Genen *MSH2* oder *MLH1* beträgt das EC-Risiko 40-50%. Insgesamt betrachtet ist das Lynch-Syndrom für 2-6% aller auftretenden Endometriumkarzinome verantwortlich, wobei jene EC-Karzinome im jüngeren Alter auftreten als sporadische. (32) Diagnostiziert werden sie zwischen dem 46. und 54. Lebensjahr (Normalbevölkerung 60 Jahre), bei 20% der Lynch-Patientinnen sogar vor dem 40. Lebensjahr. Histologisch betrachtet ähneln EC-Karzinome im Rahmen des Lynch-Syndroms jenen Karzinomen, die sporadisch auftreten. Sie sind vom endometrioiden Histologietyp, werden frühzeitig diagnostiziert und sind prognostisch günstig. Im Gegensatz zu sporadischen EC, welche typischerweise im Corpus uteri zu finden sind, treten jene hereditäre EC vermehrt im unteren Uterinsegment auf. (41) MMR-Mutationen erhöhen zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Kolorektal-, Ovarial-, Mamma-, Pankreas- und Urothelkarzinomen, als auch von Tumoren der Gallenwege, des Dünndarms und des Magens.

2% aller Ovarialkarzinome werden durch das Lynch-Syndrom verursacht, wobei die Auftrittswahrscheinlichkeit zwischen 3 und 20% liegt. Mutationen im *MSH2*, *MSH6* und *MLH1* tragen in absteigender Häufigkeit zur Entwicklung von Eierstockkrebs bei. (32) Auch hier ist der hereditäre dem sporadischen Karzinomtyp ähnlich. Es handelt sich um seröse high-grade Ovarialkarzinome, welche im Alter von 43-50 Jahren diagnostiziert werden. (41) Das Lynch-Syndrom stellt mit einer Häufigkeit von 0.5-3% die zweithäufigste Ursache hereditärer epithelialer OK dar und verursacht insgesamt 10-15% aller erblich bedingten Eierstocktumore. Meist handelt es sich um endometrioiden, klarzellige oder seröse OK. (26)

Ob das Lynch-Syndrom das Mammakarzinomrisiko erhöht, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. (40)

### **1.7.6 *STK11***

Beim *STK11*-Gen handelt es sich um ein Tumorsuppressorgen am Chromosom 19. Infolge von Keimbahnmutationen des Gens treten durch das seltene autosomal-dominant vererbte Peutz-Jeghers Syndrom intestinale Polypen und periorale Pigmentflecken auf. Die Symptome treten bereits in der Kindheit auf, im Laufe des Lebens erkranken Betroffene an mindestens einem Karzinom. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Mammakarzinoms liegt bei über 50%. Ein erhöhtes Risiko besteht weiters für die

Entwicklung von Kolorektal-, Pankreas-, Gallenblasen- und nicht-epithelialen Ovarialkarzinomen. (18, 26)

### **1.7.7 PALB2**

Kommt es in beiden Allelen zu einer Loss-of-function Mutation, leiden Betroffene unter der Fanconi Anämie – ist nur ein Allel betroffen, so erhöht sich das Risiko für Brustkrebs. (43) *PALB2* stellt nach den beiden *BRCAs*-Mutationsvarianten das dritthäufigste Hochrisikogen für ein hereditäres Mammakarzinom dar. Bei nachweislich familiär aufgetretenen Mammakarzinomfällen macht das Erkrankungsrisiko bis zum 80. Lebensjahr über 50% aus. Neben dem Mammakarzinom besteht bei Auftreten eines pathogenen *PALB2* auch ein erhöhtes Risiko von 5% für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. Aufgrund der gering erhöhten Wahrscheinlichkeit ist die Risikoerhöhung nicht als eindeutig signifikant zu werten, vor allem wenn familiär bis dato keine Ovarialkarzinomfälle verzeichnet wurden. Auch das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom je nach Erstmanifestationsalters ist bis jetzt nicht klar. (29) Zusätzlich erhöht die *PALB2*-Mutation die Wahrscheinlichkeit für Pankreas- (2-3%) und männliche Mammakarzinome (1%). Das Risiko für Prostata- und Kolorektalkarzinome scheint nicht erhöht zu sein. (44) Das absolute Risiko bis zum 80. Lebensjahr an einem OK zu erkranken, liegt bei 5%. (26)

### **1.7.8 ATM**

*ATM* kodiert für eine Kinase, die maßgeblich an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen beteiligt ist. Eine homozygote Mutation im *ATM*-Gen resultiert in einer Ataxia-teleangiectasia. Dabei handelt es sich um eine autosomal rezessive neurodegenerative Erkrankung, bei der Betroffene unter zerebellaren Ataxien, okulomotorischen Störungen und Teleangiektasien leiden. Eine von 880.000 Lebendgeburten kommt damit zur Welt. (45, 46) Die Erkrankung wird typischerweise im Kindesalter diagnostiziert, wobei individuelle Phänotypen auftreten können. (47) Aufgrund einer verminderten Immunkompetenz treten vermehrt pulmonale Infektionen auf und das Risiko für die Entwicklung verschiedener Krebsarten ist erhöht. Es wurden Karzinome der Brust, der Lunge, des Gehirns, sowie des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts beschrieben. Heterozygote Träger:innen einer *ATM*-Mutation kommen in 1-2% der Bevölkerung vor. Sie weisen im Gegensatz zu homozygoten Träger:innen einen unauffälligen Phänotyp auf, haben aber im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. (45) R. Graffeo et al. beschreibt hierbei ein

kumulatives Risiko von 27%, bis zum 80. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken. (46) Betroffene heterozygote Frauen sollten sich ab dem 40. Lebensjahr vorsorglich einer jährlichen Mammografie unterziehen, da das Lebenszeitrisko für die Entwicklung von Brustkrebs bei über 25% liegt. Weiters besteht ein Risiko für andere Karzinomarten, vor allem für Kolorektal-, Pankreas- und Magenkarzinome. (45, 47) Größere Studien zeigen ein moderat erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko. (26)

### **1.7.9 CHEK2**

Das Tumorsuppressorgen *CHEK2* befindet sich am Chromosom 22 und kodiert für die Protein-Kinase *CHK2*, welche zur DNA-Reparatur – insbesondere DNA-Doppelstrangbrüchen - produziert wird. Weiters ist *CHK2* auch an regulatorischen Prozessen im Zellzyklus beteiligt. Zusätzlich phosphoryliert es *BRCA1* und reguliert damit dessen Funktion im Rahmen der DNA-Reparatur. Treten Mutationen im Bereich des Gens auf, so resultiert ein erhöhtes Risiko für zahlreiche Karzinome. (48, 49) Der Zusammenhang zwischen *CHEK2* Mutationen und Krebsentstehung wurde erstmals 1999 von Bell et al. beschrieben. Es wurden LFS und LFS-like (LFL) Familien auf *CHEK2*-Mutationen untersucht und dabei zwei Gen-Varianten mit erhöhtem Tumorrisiko identifiziert: *c.1100delC* und *p.I157T*. (49)

Allgemein wird ein geschätztes Lebenszeitrisko für die Entwicklung von Brustkrebs im Rahmen von *CHEK2*-Mutationen zwischen 20 und 40% angegeben, wobei dies für Frauen mit und ohne familiärer Krebsvorgeschichte gilt. Cybulski et al. beschreibt ein 20% erhöhtes Risiko für Frauen mit trunkierender Mutation aber ohne positiver Familienanamnese für Mammakarzinome. Dies liegt deutlich unter dem Risiko für Frauen, die erst- oder zweitgradig Verwandte mit Brustkrebs in der Familie aufweisen (28-34%). Eine Studie aus Dänemark gibt ein absolutes Brustkrebsrisiko von 24% für Frauen über 60 Jahre mit *c.1100delC* Mutation an, welche zusätzlich mit einer HRT behandelt werden und einen BMI über 25 aufweisen. Johnson et al. beschreibt ein kumulatives Risiko von 58,8% für die Entwicklung von Brustkrebs bei erstgradigen Verwandten von *c.1100delC*-Mutationsträgern mit bilateralem Mammakarzinom.

Pathologische Charakteristika von *CHEK2* Mammakarzinomen sind die bilaterale Krebsentwicklung sowie das Auftreten im jungen Alter. In 85-90% der Fälle handelt es sich um ER+ Mammakarzinome, die *p.I157T* Variante ist mit der Entstehung von lobulären Mammakarzinomen assoziiert. Triple negative Karzinome stehen nicht in Assoziation mit

der *CHEK2*-Mutation. Die Wahrscheinlichkeit, bis zum 80. Lebensjahr an einem ER+ und ER- Mammakarzinom zu erkranken liegt für Mutationsträgerinnen bei 20% bzw. 3% (Normalbevölkerung 9% bzw. 2%). Im Gegensatz zu *p.I157T* verschlechtert die *c.1100delC* Mutation die Brustkrebsprognose maßgeblich. Sind beide Allele von der Mutation betroffen, so ist das Erkrankungsrisiko von 81% deutlich höher, als bei monoallelischen Trägerinnen (41%) und der Brustkrebs tritt häufig vor dem 50. Lebensjahr auf. Das Risiko für die Entwicklung von DCIS, duktales Karzinom, sowie jeglicher primärer Karzinome ist deutlich erhöht.

Neben dem Mammakarzinom erhöht die *CHEK2*-Mutation auch das Risiko, an Prostata-, Nieren-, Schilddrüsen-, und Kolorektalkrebs zu erkranken. Das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms ist bis dato nicht geklärt. (49)

### **1.7.10 BRIP1**

*BRIP1* spielt als Interaktionsprotein eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA Interstrand Crosslinks (ICL), was die kovalente Verbindung von zwei DNA-Basen auf unterschiedlichen komplementären Strängen bezeichnet. Eine Missense-Mutation dieses Gens resultiert in dem Verlust der Fähigkeit, DNA-Stränge zu entwinden und verdrängt an DNA gebundene Proteine. Fehlt das *BRIP1*-Gen innerhalb einer Zelle so kann der ICL-Schaden nicht repariert werden und es kommt zum Zelltod. Eine Homozygotie und compound Heterozygotie bei Missense-, Nonsense- oder Frameshift-Mutationen führt hingegen zur Fanconi Anämie. *BRIP1* gilt als das dritthäufigste Risikogen für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. (50) Das kumulative Risiko beträgt 5,8%, wobei vorrangig high-grade serös epitheliale OK auftreten. (26) Ein Zusammenhang mit Brustkrebs wird kritisch bewertet - Studien zeigen keinen Zusammenhang, obwohl pathogene *BRIP1*-Varianten vermehrt bei familiär bedingten Mamma- und Ovarialkarzinomen nachweisbar sind. (50)

### **1.7.11 BARD1**

Die Proteine des *BRCA1*-Gens haben eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit dem des *BARD1*-Gens. Durch die Bindung von BARD1 (*BRCA1*-associated RING domain protein-1) an *BRCA1* entsteht ein Komplex, der die Aufgabe eines Tumorsuppressorgens übernimmt. Dessen Aufgabe ist es, DNA-Doppelstrangbrüche zu reparieren und die Apoptose einzuleiten. Weber-Lasalle et al. schreibt *BARD1* zu, ein Risikogen für early-onset familiären

Brustkrebs darzustellen. Das Ovarialkarzinomrisiko scheint mit derzeitigem Stand des Wissens nicht erhöht zu sein. (51)

### **1.7.12 CDH1**

Das Tumorsuppressorgen *CDH1* kodiert das Protein E-Cadherin, welches zu den Zelladhäsionsmolekülen zählt. (52, 53) Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Zellarchitektur und Gewebeintegrität sowie der Funktion von epitheliale Gewebe. (54) Keimbahnmutationen im *CDH1*-Gen führen zu den beiden autosomal dominant vererbten Syndromen HDGC (Hereditary diffuse gastric cancer) und HLBC (Hereditary lobular breast cancer). Der Funktionsverlust des E-Cadherins infolge der Mutation erhöht das Risiko für die Entwicklung eines hereditären diffusen Magenkarzinoms und stellt ein Lebenszeitrisiko von 42% für die Entwicklung eines Mammakarzinoms bei weiblichen Anlageträgern dar. (33, 54) Die Loss-of-function Mutation ist insbesondere mit dem invasiven lobulären Mammakarzinom (ICL) assoziiert, welches die zweithäufigste Brustkrebsart (5-15% aller Diagnosen) darstellt. Bei weniger als 1% aller Brustkrebspatientinnen kann eine Keimbahnmutation im *CDH1*-Gen nachgewiesen werden, 30-60% aller ICL besitzen hingegen eine somatische Mutation. (53) Das Risiko für männliche Mutationsträger, an einem Magenkarzinom zu erkranken, liegt zwischen 40 und 70%, Frauen hingegen weisen ein 56-83% erhöhtes Risiko auf. (51)

## 1.8 Zielsetzung/Fragestellung

Eine Hormonsubstitution – egal ob im Rahmen einer Hormonersatztherapie, oraler Kontrazeption oder einer Fertilitätsbehandlung – kann mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen. Dieser Umstand wirft bei Patientinnen Fragen hinsichtlich der Sicherheit bei der Anwendung auf. (29) Vor allem Risikopatientinnen, die ein genetisch determiniertes erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Karzinomen besitzen – seien es Mutationen in Hochrisikogene wie *BRCA1* bzw. *BRCA2* oder Moderat-, bzw. Geringrisikogene - stehen vor der Frage, ob die onkologische Sicherheit dieser Verfahren gegeben ist. Im Zuge der Arbeit sollen für jene Risikokollektive die potenziellen Gefahren der Hormonsubstitutionsverfahren aufgezeigt und Therapieempfehlungen dargestellt werden. Besonderes Augenmerk wird auf Mutationen in den *BRCA*-Genen und dem damit einhergehenden erhöhtem Risiko für Mamma- und/oder Ovarialkarzinome gelegt. Des Weiteren werden hereditäre Mutationen, welche eine erhöhte Endometriumkarzinomhäufigkeit aufweisen, genauer betrachtet.

## 2 Material und Methoden

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit stellt eine systematische Literaturrecherche dar. Dazu wurden Fachbücher, welche über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zugänglich waren, die medizinische Datenbank PubMed und Guidelines von medizinischen Fachgesellschaften auf relevante Inhalte untersucht. Im Rahmen der PubMed-Recherche wurden hauptsächlich folgende Suchbegriffe gewählt: hormone replacement therapy, oral contraception, in vitro fertilization, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, BRCA mutation. Infolgedessen wurde der Bool'sche Operator „AND“ verwendet, um die Begrifflichkeiten miteinander zu kombinieren und die Suche damit zu spezifizieren. Als Beispiel sei hier „hormone replacement therapy AND breast cancer“ anzuführen. Ziel der Arbeit soll eine narrative Zusammenfassung der hormonellen Therapieempfehlungen für Patientinnen mit genetisch bedingtem erhöhtem Tumorrisiko sein.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Hormonersatztherapie

#### 3.1.1 *BRCA*-Mutationsträger und RRSO

Bei Frauen mit einer Keimbahnmutation im *BRCA1/BRCA2*-Gen ist das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von Brust- und Eierstockkrebs deutlich erhöht. Dabei beträgt das kumulative Risiko, bei *BRCA1*-Mutationen bis zum 80. Lebensjahr an einem Mamma- bzw. Ovarialkarzinom zu erkranken, 72% bzw. 44%, für *BRCA2* 69% bzw. 17%. (1) Die hohe Sterblichkeitsrate des Ovarialkarzinoms ist vor allem durch das asymptotische Tumorwachstum und das verspätete Auftreten von Symptomen bedingt. Des Weiteren existieren bis heute keine zuverlässigen Methoden der Früherkennung jener Karzinome, sodass die Diagnose meist erst im fortgeschrittenen Stadium mit schlechter Prognose gestellt wird. (6)

Die risikoreduzierende beidseitige Salpingoophorektomie (RRSO) stellt den aktuellen Standard zur Prävention von Eierstock- und Eileiterkarzinomen bei Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen dar. (1) Huber et al. beschreibt eine verringerte gynäkologisch krebspezifische- als auch Gesamt mortalität bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen nach Durchführung einer RRSO. (6) Hierbei werden beide Ovarien und Tuben chirurgisch entfernt, da besonders die Eileiter als Ursprungsort für den häufigsten und tödlichsten Ovarialtumor – dem high-grade serösen Ovarialkarzinom – gelten. (55) Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines empfehlen die Durchführung der RRSO nach Abschluss des Kinderwunsches für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr. (1, 3) Bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen hingegen tritt das Ovarialkarzinom in der Regel 8 bis 10 Jahre später auf, weshalb die RRSO verspätet zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr durchgeführt werden sollte. (1)

Die meisten Frauen unterziehen sich diesem Verfahren vor Eintritt der natürlichen Menopause, folglich kommt es zur frühzeitig induzierten Ovarialinsuffizienz, aufgrund der chirurgisch induzierten Menopause. Vor allem *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, welche früher operiert werden müssen, sind durch den resultierenden Hormonmangel in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt und zahlreichen Gesundheitsrisiken ausgesetzt. (3) Aufgrund dessen empfehlen die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guidelines Frauen mit frühzeitigem Eintritt der Menopause die Behandlung mit einer HRT

zum Zeitpunkt der Diagnose und Fortführung dessen bis zur Erreichung des Durchschnittsalters bei Eintritt der Menopause (ca. 52 Jahre). Dadurch werden Präventionsmaßnahmen bezüglich klimakterischer Beschwerden, kardiovaskulärer Erkrankungen, Osteoporose und der Morbidität, welche mit dem Hormonmangel einhergehen, gesetzt. (2, 3)

Nach Durchführung der RRSO bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen im entsprechenden empfohlenen Alter verringert sich die Gesamtmortalität als auch die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (bei Frauen mit oder ohne Vorgeschichte von Brustkrebs) signifikant. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms verringert sich auf bis zu 96%, die des Mammakarzinoms auf 50%. (1, 2) Insbesondere bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen führt es zu einer signifikanten Verringerung der Gesamtmortalität. (6)

Im Gegensatz dazu verdoppelt sich die Gesamtmortalität bei Nichtmutationsträgern nach Durchführung einer bilateralen Salpingoophorektomie (BSO) vor dem 45. Lebensjahr, wenn anschließend keine HRT angewendet wird. (1)

### **3.1.2 HRT bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen**

Der Einsatz einer HRT nach RRSO bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen ist eine Entscheidung, die mit Vorsicht getroffen werden sollte, da die Zunahme eines ohnehin vorliegenden erhöhten Mammakarzinomrisikos diskutiert wird. In der postmenopausalen Normalbevölkerung zeigte sich in Studien ein erhöhtes Brustkrebsrisiko nach langjähriger HRT, besonders bei Anwendung einer Östrogen-Progesteron-Kombinationstherapie. (1) Jene Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI) beziehen sich auf postmenopausale Frauen, welche die HRT nach bereits natürlich eingetretener Menopause erhalten haben. Da *BRCA*-Mutationsträgerinnen aufgrund der RRSO deutlich jünger in die Menopause eintreten, können die Erkenntnisse auf diese Risikogruppe nicht angewendet werden. (3)

*BRCA1*-Mutationsträgerinnen entwickeln meistens hormonrezeptor-negative (triple negative) -, *BRCA2* hingegen hormonsensitive (Östrogen und Progesteron bildende) Mammakarzinome, daher hat die Anwendung einer HRT auf jene zwei Risikogruppen unterschiedliche Auswirkungen.

Eisen et al. beschreibt ein reduziertes Mammakarzinomrisiko durch die Anwendung einer HRT bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen. Die durch die RRSO erzielte Brustkrebsrisikoreduktion in prämenopausalen *BRCA*-Mutationsträgerinnen ändert sich

durch anschließende Anwendung einer HRT nicht. In einer 2016 veröffentlichten Studie von Kotsopoulos et al. können keine nachteiligen Auswirkungen einer Östrogenmonotherapie bzw. einer Kombinationstherapie auf das Brustkrebsrisiko bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen nach RRSO nachgewiesen werden. Die 2018 von den gleichen Forschern durchgeführte Kohortenstudie beschrieb ein signifikant niedrigeres Brustkrebsrisiko (protektiver Effekt) für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen im Rahmen einer Östrogenmonotherapie. Für jedes Jahr, in dem eine östrogenhaltige HRT angewendet wurde, verringert sich das Mammakarzinomrisiko um 8%. Bei der Einnahme von Gestagen ergab sich hingegen eine nicht signifikante Risikoerhöhung von 8%. Diese Ergebnisse treffen vor allem auf jene Mutationsträgerinnen zu, welche sich der RRSO vor dem 45. Lebensjahr unterzogen haben – die Östrogengabe reduzierte das Brustkrebsrisiko jährlich um 18%, die Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie erhöhte das Risiko jährlich nicht signifikant um 14%. (1) Eine Assoziation zwischen HRT und Brustkrebs bei Mutationsträgerinnen, welche sich der Oophorektomie nach dem 45. Lebensjahr unterzogen haben, konnte nicht nachgewiesen werden. (4) Daraus ergibt sich, dass die Östrogenmonotherapie bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen gegenüber der gestagenhaltigen Anwendung bevorzugt werden soll. (1)

Die kurzfristige Anwendung einer HRT (3 bis 5 Jahre) nach RRSO erhöht das Mammakarzinomrisiko von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen nicht. (2) Eine retrospektive Studie von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, welche 7 Jahre nach Durchführung der RRSO beobachtet wurden, ergab kein erhöhtes Mammakarzinomgesamtisrisiko bei Anwendung einer bis zu 4 Jahren andauernden HRT. Über die Sicherheit bei Anwendung einer HRT über einen Zeitraum von 4 bis 5 Jahren existieren zu wenige Daten. (56) Um Aussagen über die Langzeitanwendung der HRT tätigen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig. (3, 55)

Während die ET bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen also einen protektiven Effekt auf das Brustkrebsrisiko haben könnte, ist der negative Einfluss der Gestagene in der EPT wahrscheinlich auf die Rolle des Progesterons im RANK-Signalweg im Rahmen der Tumorgenese des Mammakarzinoms zurückzuführen. (2) Wenn die Anwendung eines Gestagens notwendig ist, so zeigen Daten aus der Normalbevölkerung, dass mikronisiertes Progesteron im Vergleich zu synthetischen Gestagenen ein geringeres Mammakarzinomrisiko aufweist – Studien bezüglich *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen gibt es nicht. (56)

Für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen existieren nur wenige Daten bezüglich der Anwendung einer HRT. Es wird vermutet, dass die Therapie in jener Risikogruppe weniger problematisch ist, da die RRSO üblicherweise im höheren Lebensalter durchgeführt wird und sie eher zur Entwicklung von hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen neigen. Trotzdem sollte die HRT mit Vorsicht angewendet werden. (3) Kotsopoulos et al. sieht das Risikoprofil der Anwendung einer HRT bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen ähnlich wie bei *BRCA1*. (4)

Eine 2024 veröffentlichte Studie konnte keinen signifikanten Unterschied der Brustkrebsinzidenz zwischen Frauen mit und ohne HRT feststellen. Auch konnte keine Differenz des Mammakarzinomrisikos bei Patientinnen mit oder ohne HRT nach RRSO nachgewiesen werden. Das Brustkrebsrisiko war weder für ET noch für ETP erhöht. (57) Für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, die sich keiner RRSO unterziehen, scheint die HRT keine relevanten Auswirkungen auf das Karzinomrisiko darzustellen. Die kurzzeitige Anwendung der HRT ohne RRSO reduziert perimenopausale Symptome. (6)

Eine HRT kann *BRCA*-Mutationsträgerinnen nach RRSO bis zum natürlichen Alter der Menopause angeboten werden, solange sie keine Brustkrebsvorgeschichte haben. Ist in der Vergangenheit bereits ein Mammakarzinom bei den Mutationsträgerinnen aufgetreten, so ist die HRT kontraindiziert. (58)

Eine signifikante Anzahl an *BRCA*-Mutationsträgerinnen entscheidet sich gegen eine RRSO und für eine Salpingektomie, um die Fruchtbarkeit zu erhalten bzw. die Entwicklung einer chirurgischen Menopause zu vermeiden. Hinsichtlich der Risikoreduktion gibt es für jene Operation keine Daten – das Mammakarzinomrisiko wird nicht verringert. Patientinnen sollten informiert werden, dass die RRSO den Behandlungsstandard darstellt. (59)

Welche HRT angewendet werden sollte, hängt von der Präsenz des Uterus ab – nach einer Hysterektomie wird eine Östrogenmonotherapie eingesetzt, wohingegen bei intaktem Uterus zu einer Kombinationstherapie gegriffen wird. Die Hysterektomie ist als risikoreduzierende Operation bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen nicht generell empfohlen. Als Argument der zeitgleichen Durchführung zur RRSO kann die Möglichkeit der Anwendung einer Östrogenmono-HRT sein, die für das Brustkrebsrisikoprofil im Vergleich zur Kombinationstherapie günstiger sein kann, da dadurch das Brustkrebsrisiko nicht verändert wird. (1) Eine alleinige Östrogengabe nach RRSO ohne Hysterektomie erhöht das Risiko für die Entwicklung eines aggressiven serösen Endometriumkarzinoms. (60) Weitere Studien

beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms bei Gabe einer HRT-Kombinationstherapie bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen. (3)

Studien zeigen Vorteile einer HRT bezüglich der Lebensqualität, der Reduktion vasomotorischer Symptome und der Verbesserung der Sexualfunktion bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen. Nach einer RRSO reduziert der Einsatz einer HRT das Risiko für Knochenerkrankungen. Bezüglich einer primären bzw. sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen kann aufgrund mangelnder Datenlage keine eindeutige Aussage getroffen werden. Trotzdem verringert die Anwendung einer HRT nach RRSO das kardiovaskuläre Risiko. Generell sind spezifische Studien über die Auswirkungen der HRT auf die kardiovaskuläre Gesundheit und die kognitive Funktion bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen rar. (60)

### **3.1.3 HRT und Risikogene mit moderater/geringer Penetranz**

Frauen mit Genen geringer Penetranz wie *BRIP1*, *RAD51B* und *RAD51C* wird im 50. Lebensjahr zur RRSO geraten, hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung einer HRT gibt es in diesem Patientinnenkollektiv keine Daten. (61)

### **3.1.4 HRT und Mammakarzinomrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen**

Die HRT nach einer RRBSO erhöht das Brustkrebsrisiko für *BRCA*-Mutationsträgerinnen nicht, egal ob ET oder EPT verwendet wird. Für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen konnte eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos durch HRT mit oder ohne RRSBO beschrieben werden. (5)

Eine HRT erhöht das Brustkrebsrisiko in der Normalbevölkerung – während EPT bei postmenopausalen Frauen mit zunehmender Dauer der Anwendung das Risiko erhöht, reduziert eine ET das Risiko signifikant. (62) Die begrenzte Datenlage bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen hat keinen signifikanten Unterschied im Mammakarzinomrisiko mit ET oder EPT-Präparaten gezeigt. Daten bezüglich der Sicherheit einer Weiterführung der HRT über das 51. Lebensjahr hinaus fehlen bisher, weshalb die Anwendung bis dato nicht routinemäßig empfohlen wird. Für Frauen mit einer persönlichen Brustkrebsvorgeschichte ist die HRT aufgrund des Östrogen-Rezeptor-positiven Status kontraindiziert – 24-30% der *BRCA1*-assoziierten- und 65-79% der *BRCA2*-assoziierten Mammakarzinome sind Östrogen-Rezeptor-positiv. (63)

### 3.1.5 HRT und Ovarialkarzinomrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen und anderen Risikogenen

In der 2006 veröffentlichten Fallkontrollstudien von Kotsopoulos et al. konnte kein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko aufgrund der HRT bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis gilt gleichermaßen für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen, wobei alle Studienteilnehmerinnen intakte Ovarien hatten und auf natürliche Weise in die Menopause eintraten. Auch die Dauer der HRT hatte keine signifikante Auswirkung auf das Tumorrisiko. Bezüglich der HRT-Zusammensetzung konnte eine Ovarialkarzinom-Risikoerhöhung bei Anwendung von Östrogen und eine Risikoreduktion durch Gestagene im Vergleich zur Nichtanwendung der HRT gezeigt werden – beide Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Zwischen *BRCA1* und *BRCA2* wurde nicht unterschieden. (5)

Generell stellt die RRSO die effektivste Präventionsmethode des Ovarialkarzinoms dar. Bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen senkt diese Methode das Karzinomrisiko und -mortalität signifikant. Nach Durchführung einer RRSO bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen bleibt ein Restrisiko von 2-4%, ein Peritonealkarzinom zu entwickeln - für das Lynch-Syndrom wurden nur vereinzelt Fälle beschrieben.

Die RRSO stellt also sowohl für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen als auch für das Lynch-Syndrom eine effektive Methode der Ovarialkarzinomprävention dar.

Bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom wird zusätzlich eine Hysterektomie durchgeführt, um das Lebenszeitrisiko eines Endometriumkarzinoms (40-60%) zu reduzieren. Des Weiteren kann die RRSO auch für moderate Risikogene wie *RAD51C/D* und *BRIP1* angewendet werden. Die Durchführung einer RRSO bei Mutationsträgerinnen im *PALB2* Gen ist umstritten. (63) Die NCCN führt derzeit keine klaren Gründe für die Durchführung einer RRSO aufgrund einer *PALB2*-Mutation an. Studien zeigen ein zusätzlich erhöhtes OK-Risiko für *PALB2*-Mutationsträgerinnen, welches von der Familienanamnese abhängig ist – bei familiärer Vorbelastung eines OK ist das Lebenszeitrisiko um 10% erhöht. Die individuelle Risikoabwägung unter der Berücksichtigung der Familienanamnese und individueller Risiken sollte erfolgen. (64, 65) Empfohlen wird die Operation für *RAD51C/D*-Trägerinnen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, für *PALB2* nahe oder nach der Menopause (45-50 Jahre) und für *BRIP1*-Trägerinnen ebenfalls zwischen den 40. und 50. Lebensjahr. (63)

### 3.1.6 HRT und Endometriumkarzinomrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen

Segev et al. konnte bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen keinen allgemeinen Zusammenhang zwischen HRT und dem Endometriumkarzinom nachweisen. Eine EC-Risikoerhöhung konnte durch die Kombinationstherapie verzeichnet werden, eine nicht signifikante Reduktion des Risikos durch eine Östrogenmonotherapie konnte nicht ausgeschlossen werden. Bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen führte die EPT (Kombinationstherapie) zu einer Reduktion des Risikos. Aufgrund geringer Fallzahlen konnte keine Aussage hinsichtlich der ET (Östrogenmonotherapie) gemacht werden. (5) Die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guidelines empfehlen für die kurzzeitige Anwendung der HRT bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen eine Kombination aus 17-beta-Estradiol oder konjugierten Östrogen und oralen zyklischen Progestern bei Frauen mit intaktem Uterus. Diese Kombinationstherapie bietet optimalen Schutz für das Endometrium. (6)

Die gleichzeitige Durchführung einer Hysterektomie im Zuge der RRSO, um das Risiko für ein Endometriumkarzinom zu senken, wird kontrovers diskutiert. Einerseits beschreiben Studien ein gering erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko für *BRCA*-Mutationsträgerinnen, welches sich bei Gabe von „unopposed“ Östrogen erhöht. Italienische Studien berichten von einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines aggressiven serösen oder serös-like Endometriumkarzinom bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, die sich einer RRSO ohne konkomitante Hysterektomie (CH) unterziehen. Trotz allem wird von den NCCN-Guidelines eine Hysterektomie mit RRSO nicht empfohlen, da das Risiko einer Operation den Nutzen übersteigt. Aus diesem Grund werden Ärzt:innen dazu angehalten, eine RRSO mit CH nur in ausgewählten Fällen bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren eines Endometriumkarzinoms vorzuschlagen. Ist die Entscheidung für die Durchführung einer RRSO mit CH bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen gefallen, ist die Anwendung einer ET als HRT empfohlen. Die Anwendung einer ET nach RRSO ohne CH würde das Risiko für die Entwicklung eines EC erhöhen. (6)

Aufgrund des ebenfalls erhöhtem Endometriumkarzinomrisikos wird bei Frauen mit Lynch-Syndrom eine RRSO inklusive CH empfohlen. (63)

Zur Prävention oder adjuvanter Behandlung eines Mammakarzinoms kann Tamoxifen bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen eingesetzt werden. In der Normalbevölkerung wird durch die

Anwendung von Tamoxifen eine Endometriumhyperplasie induziert und folglich das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms erhöht. Eine von Segev et al. durchgeführte Kohortenstudie beschrieb für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein vor allem durch den Einsatz von Tamoxifen erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko. (66) Das Risiko ist auch für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen erhöht, jedoch geringer und nicht signifikant. (67) Daher wird *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bei Einnahme von Tamoxifen zusätzlich zur Oophorektomie auch zu einer Hysterektomie geraten. Generell schätzt man das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nach Behandlung mit Tamoxifen um das Dreifache erhöht. (66)

Besonders aufgrund der Osteoporose, des kardiovaskulären Risikos und der potenziell kognitiven Beeinträchtigung aufgrund des Östrogenmangels sollte für prämenopausale Frauen nach Durchführung einer RRSO die Anwendung einer HRT nicht kontraindiziert sein. Es liegen jedoch bislang keine eindeutigen Daten für Risikopatientinnen hinsichtlich der Anwendungsdauer und Form der HRT vor. (29)

### 3.1.7 Schematische Darstellung der Ergebnisse für *BRCA*-Mutationsträgerinnen

Um oben genannte Ergebnisse nochmals übersichtlicher darzustellen, wird im Folgenden ein Baumdiagramm angeführt:

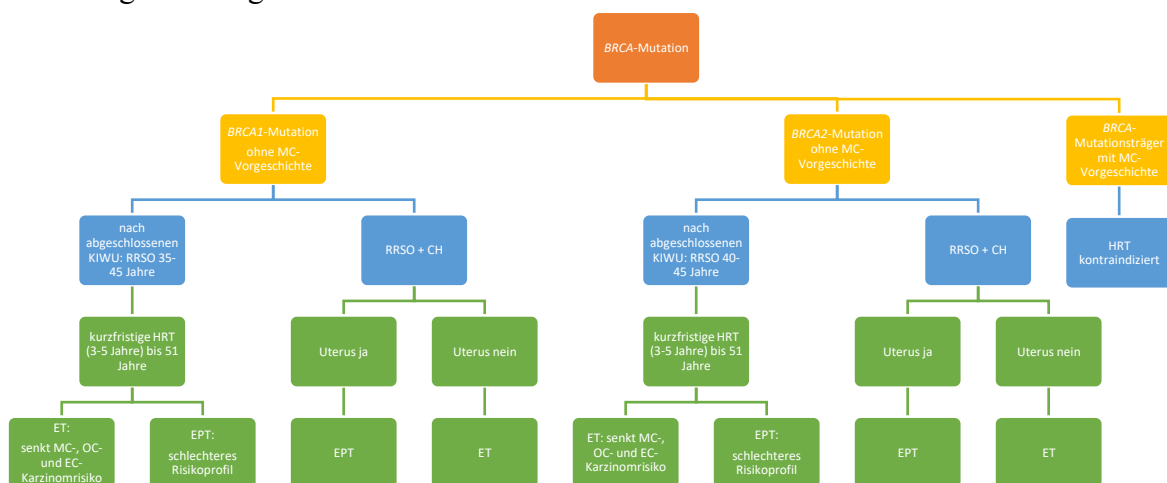


Abbildung 3: HRT-Empfehlungen für *BRCA*-Mutationsträgerinnen

### 3.1.8 HRT und Lynch-Syndrom

Für Frauen mit Lynch-Syndrom (*MLH1*-, *MSH2*-, *MSH6*-Mutation) wird nach Beendigung des Kinderwunsches bzw. vor allem nach dem 40. Lebensjahr, eine prophylaktische totale

Hysterektomie in Kombination mit einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie (THBSO) empfohlen. (59, 61) Trägerinnen von *PMS2*-Mutationen wird eine RRSO derzeit nicht empfohlen. (68) Die THBSO senkt in jenem Patientinnenkollektiv das Endometrium- und Ovarialkarzinomrisiko. Es gibt keine Daten zur Sicherheit der Anwendung einer HRT nach einer risikoreduzierenden Operation bei Lynch-Syndrom. (59, 61)

### **3.1.9 Weitere Risikogene**

Bezüglich weiterer Risikogene im Zusammenhang mit erblich bedingtem erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Mamma-, Ovarial- bzw. Endometriumkarzinoms konnten im Zuge der Literaturrecherche (PubMed) keine Ergebnisse gefunden werden. Die Datenlage scheint hierbei noch sehr limitiert zu sein. Infolgedessen kann für jene Betroffenen keine Aussage hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung einer HRT gemacht werden.

## 3.2 Hormonelle Kontrazeption

### 3.2.1 Hormonelle Kontrazeption und *BRCA*-Mutation

#### 3.2.1.1 Ovarialkarzinom

Der Einsatz oraler Kontrazeption stellt einen bewährten Schutzfaktor gegen die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bei Frauen mit erhöhtem Risiko, sowie der Normalbevölkerung dar. (7) Für Frauen ohne risikoerhöhende Mutation beträgt die Risikoreduktion für ein Ovarialkarzinom aufgrund der Anwendung einer OC 50%. (69)

Mehrere Beobachtungsstudien beschrieben durch Verwendung von oraler Kontrazeption bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen ein verringertes Ovarialkarzinomrisiko, jedoch ohne signifikante Risikoerhöhung eines Mammakarzinoms. (8) Moorman et al. berichtete von einem 42% verringerten Erkrankungsrisiko, wobei der protektive Effekt bei Langzeitanwendung zunimmt und auch 20 Jahre nach Absetzen der Kontrazeption weiterhin bestehen bleibt. Die Schutzfunktion bei Anwendung von reversibler Langzeitkontrazeption (IUD, Injektionen) ist derzeit unklar. Karlan et al. beschreibt eine 63-70% Risikoreduktion bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen für ein Ovarialkarzinom bei Anwendung einer beliebigen kontrazeptiven Injektion oder eines Implantates. (7)

Der maximale Nutzen zur Risikoreduktion wurde bei Frauen beobachtet, die 5 Jahre oder länger (*BRCA1*) bzw. 3 oder mehr Jahre (*BRCA2*) eine OC einnahmen. (9) Eine 2020 durchgeführte Metaanalyse (Conz et al.) beschrieb ein erhöhtes Risiko für Mamma- und ein verringertes für Ovarialkarzinome bei Anwendung von Levonorgestrel-releasing-IUD. (70) Xia et al. (2022) beschreibt einen protektiven Effekt bei Anwendung des kontrazeptiven Implantats hinsichtlich der Entwicklung von Eierstockkrebs. Die Verschreibung von Injektionen und hormonalen IUDs zeigten keine signifikanten Ergebnisse. (70)

Casey et al. beschreibt eine signifikante Eierstockrisikoreduktion bei Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptionsmittels für mindestens 1 Jahr und zunehmende Risikoreduktion bei weiterer Anwendung über mehrere Jahre. (71) Park et al. spricht von einer signifikanten Risikoverringung für ein Ovarialkarzinom bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen unabhängig von Dauer der Kontrazeption (Kurz- und Langzeitanwendung). Zu erwähnen ist, dass hierbei nur bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen durch eine Langzeiteinnahme der oralen Kontrazeption eine signifikante Verringerung des Ovarialkarzinomrisikos nachgewiesen werden konnte. (8) Schrijver et al. beschrieb die

Dauer der OC-Anwendung als protektiven Faktor hinsichtlich der Entwicklung von Eierstockkrebs bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen. Je länger die OC angewendet wurde und je neuer die verwendeten Präparate, desto geringer war das Risiko der Karzinomentwicklung. Das Alter bei erster Anwendung einer OC spielte bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen keine Rolle. Somit kann für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen ein signifikanter Zusammenhang zwischen OC-Anwendung und verringerten Ovarialkarzinomrisiko beschrieben werden. Der protektive Effekt für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bleibt mehr als 15 Jahre nach Beendigung der OC erhalten. Für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen konnten hinsichtlich der Dauer der Einnahme der OC keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden. (69) Baranska et al. beschreibt ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms, sofern die OC im 20. Lebensjahr oder später begonnen wurde. (72) Eine 2017 durchgeführte Studie beschreibt eine Ovarialkarzinomrisikoreduktion durch die Anwendung von kombiniert OC – der Einsatz von Progesteron-Monotherapie trägt nicht zum protektiven Effekt bei. (10)

### **3.2.1.2 Mammakarzinom**

Die Anwendung von OC führt in der Normalbevölkerung zu einem signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko. (72) Im Gegensatz zur protektiven Wirkung der hormonellen Kontrazeption auf das Ovarialkarzinomrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen wird ein potenziell erhöhtes Brustkrebsrisiko durch die Verwendung von jenen Verhütungsmitteln diskutiert.

Dies trifft vor allem auf *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bei Anwendung im jungen Alter zu. (7) Das Risiko scheint für Mutationsträgerinnen, welche vor dem 20. Lebensjahr mit der Einnahme von kombinierter OC beginnen, doppelt so hoch zu sein, wie für Frauen, die nach dem 20. Lebensjahr beginnen. Grandi et al. beschreibt das erhöhte Brustkrebsrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen durch die Einnahme von COC auf sehr junge Konsumentinnen beschränkt und weniger ausgeprägt als der protektive Schutz hinsichtlich der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. (11)

Eine 2017 veröffentlichte Kohortenstudie beschrieb ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms für *BRCA*-Mutationsträgerinnen bei Anwendung oraler Kontrazeption. Jene Ergebnisse widersprechen der Stellungnahme von Moorman et al. Park et al. erhoben ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bei Langzeiteinnahme oraler Kontrazeption über 5 Jahre.

Besonders zu erwähnen ist, dass 70% der *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinome triple-negative-Karzinome sind, welche hochinvasiv sind und mit einer schlechten Prognose einhergehen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der Einsatz von OC mit einem erhöhten Risiko für triple-negative-Mammakarzinome verbunden ist. Wie genau OC die Brustkrebskarzinogenese beeinflussen ist bis dato nicht vollständig klar. Man geht davon aus, dass durch die exogene Zufuhr von Östrogen und Progesteron im Rahmen der OC vermehrt Bruststammzellen gebildet werden, welche Ziele für die Krebsentstehung darstellen. Der potenzielle Grund für die Diskordanz im Zusammenhang zwischen der Einnahme von OC und dem Mammakarzinomrisiko ist vermutlich, dass die Metaanalyse von Park et al. insgesamt 19 Einzelstudien umfasst, während die jüngste Metaanalyse von Moorman et al. nur 8 Studien einbezogen hat. (8)

Bezüglich des Brustkrebsrisikos waren die Ergebnisse heterogen: das Risiko war entweder erhöht oder unbeeinflusst. Das erhöhte Mammakarzinomrisiko war auch 10 Jahre nach letzter OC-Einnahme gegeben. Bezüglich der Dauer der OC-Anwendung wurde keine Assoziation gefunden. Nach Durchführung einer Mastektomie, welche das Brustkrebsrisiko bei Mutationsträgerinnen um 90-95% verringert, kann der Einfluss der OC auf das Karzinomrisiko vernachlässigt werden. Morch et al. (2017) beschrieb ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen bei Anwendung von LR-IUD and Levonorgestrel-Monopillen. Bezüglich des Verhütungspflasters, des Vaginalrings sowie der kontrazeptiven Injektion und des Implantats konnten keine signifikanten Daten erhoben werden. (70)

Daten für einzelne verfügbare Präparate sind bis heute inhomogen, trotzdem scheint die Tumorrisikoerhöhung nicht vom Applikationsweg, der Zyklizität bzw. der Gestagen-Komponente abhängig zu sein. Möglicherweise ist die Anwendung von Levonorgestrel insgesamt ungünstiger als Norethisteron- und Desogestrel. Levonorgestrel enthaltende Intrauterinspiralen scheinen, wenn überhaupt, nur geringe Auswirkungen auf das Mammakarzinomrisiko zu haben. Eine 2020 publizierte Studie beschrieb hierbei ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für Frauen über 50 Jahren im Vergleich zu jüngeren. (29)

Generell stellt die prophylaktische bilaterale Mastektomie die effektivste Vorsorgemöglichkeit im Hinblick auf das Mammakarzinomrisiko bei Hochrisikopatientinnen dar. Unterziehen sich Mutationsträgerinnen der präventiven Mastektomie, stellt die Einnahme der oralen Kontrazeption keinen Nachteil hinsichtlich

eines erhöhten Tumorrisikos dar. Sind hingegen Brüste und Ovarien beidseits intakt, sieht man das Brustkrebsrisiko bei Einnahme einer OC als erhöht an. (73)

Eine Guideline stellt in dieser Risikogruppe eine Ausnahme dar: Barnhoorn et al. (2020) beschreibt die Anwendung von OC bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen älter als 35 Jahre als absolute Kontraindikation dar. Eine relative Kontraindikation besteht für Mutationsträgerinnen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. (70)

Huber et al. empfehlen für *BRCA*-Mutationsträgerinnen vor Anwendung der oralen Kontrazeption eine Aufklärung hinsichtlich des möglicherweise vorhandenen erhöhten Brustkrebsrisikos. Deshalb sollte die OC nicht ausschließlich zur Ovarialkarzinom-Prävention verschrieben werden, sofern der kontrazeptive Schutz nicht nötig ist. Nach einer Brustkrebserkrankung bei gleichzeitig nachgewiesener *BRCA*-Mutation sind hormonelle Kontrazeptiva kontraindiziert. In diesem Fall sollte auf kupferhaltige IUDs bzw. Barrieremethoden zurückgegriffen werden. (29)

### **3.2.2 Hormonelle Kontrazeption und Lynch-Syndrom**

Die zwei häufigsten Tumore, die mit einem Lynch-Syndrom assoziiert sind, sind das kolorektale Karzinom und das Endometriumkarzinom. Eine übermäßige Produktion von Östrogenen bei gleichzeitig unzureichender Progesteronmenge führt zu einer Proliferation des Endometriums. Diese vermehrte Aktivität des Gewebes kann sich zu einer Endometriumhyperplasie und weiter zu einer Krebsvorstufe – der atypischen Hyperplasie – entwickeln. Jene Vorstufe geht einem endometroiden Adenokarzinom voraus, welches die häufigste Form des Endometriumkarzinoms in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Betroffenen mit Lynch-Syndrom darstellt. Gestagene hingegen stellen aufgrund ihres antiproliferativen Einflusses auf die Gebärmutterschleimhaut einen protektiven Faktor gegen das EC dar. Betrachtet man die Normalbevölkerung so lässt sich eine Risikoreduktion für die Entwicklung eines EC durch die Einnahme von Östrogen-Gestagen-Kombinations-Kontrazeption von 34% erreichen, wobei der Schutz auch 30 Jahre nach Konsumende aufrechterhalten bleibt. Eine noch höhere Risikoreduktion scheint durch die Anwendung eines Gestagen-IUDs erzielt werden zu können. Ob jene protektiven Effekte der OC auf Personen mit Lynch-Syndrom übertragen werden können, ist umstritten – Daten dazu sind nur ungenügend vorhanden. In der 2024 durchgeführten Studie wurde hinsichtlich der Entwicklung einer Endometriumhyperplasie bzw. eines -karzinoms bei Einnahme von OC im Vergleich zur Nichtanwendung in der Biopsie keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Folglich wurden hier keine Hinweise auf ein vermindertes Auftreten von EC bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom durch Anwendung von OC gefunden. Jene Studie hat keine Daten hinsichtlich des Langzeiteffekts der OC auf das Risiko für die Entwicklung eines EC. Die Langzeitanwendung von OC führt frühestens ab dem 45. Lebensjahr zu einer signifikanten Verringerung des EC-Risikos bei Lynch-Syndrom-Patientinnen. Für Mutationsträgerinnen unter 50 Jahren stellt die Anwendung von OC wahrscheinlich keine Protektion hinsichtlich der Entwicklung eines EC dar. (12) Die NCCN-Guidelines empfehlen die Anwendung von OC bei Lynch-Syndrom nicht. (74)

Eine von Dashti et al. durchgeführte Beobachtungsstudie (2015) assoziiert den Einsatz von kombinierter OC bei Lynch-Syndrom mit einem verringerten Risiko für EC. Durch den Einsatz von OC bzw. Medroxyprogesteronacetat über 3 Monate konnte eine signifikante Verringerung der Endometriumproliferation nachgewiesen werden. (75)

Lu et al. beschreiben in ihrer Phase-II-Kurzstudie die Auswirkungen von gestagenhaltiger OC oder Depot-Medroxyprogesteronacetat (depotMPA) auf die Endometriumproliferation bei Frauen mit Lynch-Syndrom. Für beide Anwendungen wurde eine drastische Verringerung der Proliferationsmarker (Ki-67) erreicht, was dem Effekt in der Normalbevölkerung entspricht. (76, 77) Jene Mittel scheinen daher bei Lynch-Syndrom als Chemoprävention wirksam zu sein. (78)

Der protektive Effekt von kombinierter OC bezüglich der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bei Frauen mit Lynch-Syndrom sind bis dato nicht bekannt. (74) Möglicherweise stellt die Verwendung von OC auch hier eine effektive Chemoprävention dar – verringert es in der Normalbevölkerung das Ovarialkarzinomrisiko um die Hälfte. (77)

### **3.2.3 Hormonelle Kontrazeption und Li-Fraumeni Syndrom (*TP53*-Mutation)**

Das Auftreten eines Mammakarzinoms im jungen Alter stellt die häufigste Krebserkrankung im Rahmen des Li-Fraumeni Syndroms dar. Eine von Khincha et al. durchgeführte Studie (2019) konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendung von OC und einem erhöhten Mammakarzinomrisiko in jener Risikogruppe feststellen. Es wurde angenommen, dass die Verwendung von OC mit zunehmender Dauer das Brustkrebsrisiko leicht ansteigen lässt. (79) Obwohl es bislang keine Daten bezüglich risikoreduzierender Operationen bei Trägerinnen der *TP53*-Mutation gibt, sollte aufgrund des erhöhten und

frühzeitigen Mammakarzinomrisikos eine risikoreduzierende Mastektomie angedacht werden. (80)

### **3.2.4 Weitere Risikogene**

Bezüglich weiterer Risikogene im Zusammenhang mit erblich bedingtem erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Mamma-, Ovarial- bzw. Endometriumkarzinoms konnten im Zuge der Literaturrecherche (PubMed) keine Ergebnisse gefunden werden. Die Datenlage scheint hierbei noch sehr limitiert zu sein. Infolgedessen kann für jene Betroffenen keine Aussage hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung einer oralen Kontrazeption gemacht werden.

### 3.3 In-vitro-Fertilisation

#### 3.3.1 In-vitro-Fertilisation und *BRCA*-Mutationsträgerinnen

##### 3.3.1.1 Mammakarzinom

Die Sicherheit von Fruchtbarkeitsbehandlungen, welche medikamentös die Ovarien stimulieren, wird bei Frauen mit Keimbahnmutationen in Brustkrebsrisikogenen immer wieder in Frage gestellt. Trotz allem ist die Sicherheit jener hormoneller Fruchtbarkeitsbehandlungen bis heute limitiert verstanden. Die Anwendung jener Behandlungen in der Normalbevölkerung wurde als sicher bestätigt. (13)

Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko wird für Frauen unter hormoneller Fertilitätsbehandlung postuliert, da die medikamentöse Therapie die Freisetzung von Gonadotropinen bewirkt, was in weiterer Folge über erhöhte Östrogenspiegel Signalwege aktiviert und das Tumorstadium fördern könnte. Generell unterscheidet man verschiedene Medikamente für die Fertilitätsbehandlung: Clomiphen Citrat (CC), Gonadotropine (LH, FSH) und Letrozol. (13)

In einer 2022 veröffentlichten Studie von Liu et al. konnte für Frauen mit genetisch erhöhtem Tumorrisiko, Frauen mit einer Familiengeschichte mit Brustkrebs und *BRCA*-Mutationsträgerinnen kein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko aufgrund einer Fertilitätsbehandlung nachgewiesen werden. Jene Ergebnisse gelten für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen gleichermaßen und unabhängig von der Anwendung einer IVF, CC oder Gonadotropinen. Auch bezüglich mehrerer IVF-Zyklen konnte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko nachgewiesen werden. (13)

Die Anwendung unterschiedlicher Therapiearten bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen im Rahmen der Kinderwunschbehandlung hatte auf ein potenziell erhöhtes Tumorrisiko keinen Effekt – unerheblich, ob Clomiphen Citrat, Gonadotropine, IVF oder kombinierte Therapien angewendet wurden. Für sie alle konnte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko nachgewiesen werden. (13, 14) Kotsopoulos et al. berichten über möglicherweise schädliche Effekte bei Einsatz gonadotropinhaltiger Medikamente – jene Ergebnisse erzielten aber keine statistische Signifikanz. Burkman et al. beschreiben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die für mindestens 6 Monate bzw. 6 Zyklen lang mit Gonadotropinen behandelt wurden. (81)

Die Anwendung von Letrozol – das First-Line Medikament bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen - in Kombination mit weiteren Fertilitätsmedikamenten ist bislang unbekannt. Die Anwendung von CC wird bis dato kontrovers diskutiert – eine Metaanalyse beschreibt ein erhöhtes Brustkrebsrisiko im Rahmen von Nicht-IVF-Therapien, welche sich vor allem auf CC beziehen. Eine weitere Kohortenstudie assoziierte multiple CC-Zyklen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien könnten aber auf verschiedenen CC-Zyklen und -Dosierungen zurückzuführen sein. (13)

Generell ist zu erwähnen, dass die Bestätigung der Sicherheit von Fertilitätsbehandlungen bei Frauen mit genetisch bedingtem erhöhtem Brustkrebsrisiko schwierig ist. Jene Limitation ist vor allem aufgrund der verschiedenen pathogenen genetischen Varianten bei familiär erhöhtem Mammakarzinom zurückzuführen (*BRCA*, *TP53*, *STK11*, *CDH1*, *PTEN*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*). (13)

Zusätzlich zu erwähnen ist die in den letzten Jahren zunehmende Nachfrage hinsichtlich genetischer Präimplantationsdiagnostik zur Selektion mutationsfreier Embryonen vor dem Transfer bei *BRCA*-Mutationsträgern. (14)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aufgrund derzeit verfügbarer Daten eine Fertilitätsbehandlung bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen nicht vermieden werden muss, sofern eine Nachsorge nach aktuellen Leitlinien erfolgt. Zusätzlich sollte vor Beginn des IVF-Zyklus eine Mammografie oder Kontrastmittel-MRT der Brust durchgeführt werden, um potenziell präkanzeröse Läsionen zu erkennen, welche aufgrund der supraphysiologisch zirkulierenden Steroidhormone im Rahmen der Behandlung invasiv werden könnten. Des Weiteren wird zwischen dem 4. und 6. Schwangerschaftsmonat ein Brustultraschall empfohlen. (14)

Eine Schwangerschaft nach Behandlung einer Brustkrebserkrankung erhöht das Risiko eines Rückfalls auch bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen nicht. (82)

### **3.3.1.2 Ovarialkarzinom**

Die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation im Rahmen der Fertilitätsbehandlung steht bezüglich eines erhöhten Ovarialkarzinomrisikos bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen in Diskussion – fraglich ist ob durch mehrfache Anregung des Einsprungs eine krebsfördernde Wirkung möglich sei. (15)

In der Allgemeinbevölkerung kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der IVF-Behandlung und einem Ovarialkarzinomrisiko gezeigt werden. Rizzuto et al. können bezüglich verschiedener Medikamente (CC, Gonadotropin, CC + Gonadotropin) kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven Ovarialkarzinoms beschreiben. Es zeigte sich hingegen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Borderline-Tumore – jene Daten beziehen sich jedoch auf eine kleine Anzahl an untersuchten Studien. (15) Sanner et al. berichteten von einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko nach Gonadotropintherapie und vermehrten Auftreten von Borderline-Tumoren nach CC-Therapie. Brinton et al. sprechen von einem erhöhten Eierstockkrebsrisiko durch ovulationsstimulierende Medikamente während IVF-Zyklen. (16) Zusätzlich beschreiben jene Forscher ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko nach mehr als 4 IVF-Zyklen. (83) Jene kontroversen Ergebnisse sprechen insgesamt die Notwendigkeit einer Langzeitbeobachtung von Frauen in der Normalbevölkerung an, welche sich einer Fertilitätsbehandlung unterziehen. (16)

Eine Studie über jüdische Israelis konnte keine signifikanten Ergebnisse bezüglich Fertilitätsbehandlung und *BRCA*-assoziierten-Ovarialkarzinomrisiko herstellen. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen IVF-Behandlung oder Intrauteriner Insemination (IUI) und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines invasiven epithelialen Ovarialkarzinom (IEOC). Auch die Anwendung verschiedener Fertilitätsmedikamente (SERM, Gonadotropin, Clomiphen Citrat etc.) spielen bezüglich des Tumorrisikos keine signifikante Rolle. (15, 16)

Milne et al. berichten, dass Parität das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen reduziert – jene Ergebnisse gelten nicht für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen. (16) Eine Kohortenstudie beschreibt ein leicht erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bei mit Clomiphen-Citrat-behandelten Frauen, welche nach Behandlungsende weiterhin kinderlos blieben. (83)

Während die Fertilitätsbehandlung bezüglich des Tumorrisikos keine negativen Effekte zu haben scheint, erhöht sich das IEOC-Risiko bei HRT-Anwendung. Die Verwendung hormoneller Kontrazeption hingegen senkte das Risiko, wobei eine zunehmende Risikoreduktion bei längerer OC-Einnahme verzeichnet werden konnte. (16)

Huber et al. empfehlen eine ausreichende Aufklärung hinsichtlich der limitierten Forschungsdaten und der damit verbundenen Unmöglichkeit eines sicheren Ausschlusses eines erhöhten Tumorrisikos bei Anwendung von Fertilitätsbehandlungen in *BRCA*-

Mutationsträgerinnen. Anhand der derzeit vorliegenden Daten sollten jene Risikogruppen nicht generell von der Behandlung ausgeschlossen werden. (17)

### **3.3.2 Weitere Risikogene**

Bezüglich weiterer Risikogene im Zusammenhang mit erblich bedingtem erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Mamma-, Ovarial- bzw. Endometriumkarzinoms konnten im Zuge der Literaturrecherche (PubMed) keine Ergebnisse gefunden werden. Die Datenlage scheint hierbei noch sehr limitiert zu sein. Infolgedessen kann für jene Betroffenen keine Aussage hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung von Fertilitätsbehandlungen gemacht werden.

## 4 Diskussion

Hormonelle Therapieempfehlungen für Patientinnen mit genetisch erhöhtem Tumorrisiko stellen bis heute eine besondere Herausforderung dar. Trotz zunehmender Fortschritte in der genetischen Diagnostik jene Risikopopulation zu erfassen, ist es bislang oft nicht möglich, für Mutationsträgerinnen mit genetisch determinierten erhöhtem Tumorrisiko sichere Therapieempfehlungen hinsichtlich der Anwendung einer HRT, hormoneller Kontrazeption und Fertilitätstherapie anzustellen.

Im Zuge dieser Arbeit wurde versucht jene Therapieempfehlungen für Trägerinnen einer Risikomutation für Brust-/Eierstock-/Gebärmutterschleimhautkrebs aus der Literatur zusammenzufassen. Für Trägerinnen einer *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Mutation konnten zum Großteil Empfehlungen hinsichtlich der hormonellen Therapie gefunden werden.

Generell wird Trägerinnen einer *BRCA1/2*-Mutation nach abgeschlossener Familienplanung im Alter zwischen 35 und 40 (*BRCA1*) bzw. 40 und 45 (*BRCA2*) zur Durchführung einer RBSSO – der bislang Standardpräventionsmaßnahme von Eierstock- und Eileiterkarzinomen in jener Risikogruppe – geraten. Dadurch verringert sich nicht nur die Inzidenz des Ovarialkarzinoms um bis zu 96%, auch das Mammakarzinomrisiko reduziert sich auf die Hälfte. (1, 2) Eisen et al. beschreiben ein verringertes Mammakarzinomrisiko für *BRCA*-Mutationsträgerinnen bei Anwendung einer HRT. Während Kotsopoulos et al. für die ET und EPT nach RBSSO bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko sehen, beschreiben andere Studien einen protektiven Effekt hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos bei Anwendung von ET und eine nicht signifikante Risikoerhöhung bei Anwendung von EPT. (1) Die kurzfristige Anwendung einer HRT für 3 bis 5 Jahre nach RRSO erhöht das Brustkrebsrisiko von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen nicht. (2) Bezüglich *BRCA2*-Mutationsträgerinnen besteht die Vermutung, dass die Anwendung einer HRT einem ähnlichen Risikoprofil wie bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen entspricht oder weniger problematisch ist. (3, 4) Bezüglich des Ovarialkarzinomrisikos konnte bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen hinsichtlich Anwendung und Dauer der HRT kein erhöhtes Risiko verzeichnet werden. Es zeigte sich eine nicht signifikante Risikoerhöhung durch die Anwendung von Östrogenen bzw. eine Risikoreduktion durch Gestagene. (5) Segev et al. beschreiben eine Risikoerhöhung des Endometriumkarzinoms für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen durch eine EPT – bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen hingegen reduziert sich das Risiko bei Anwendung einer EPT. Bezüglich der ET können keine

eindeutigen Aussagen getroffen werden. (5) Die ESHRE Guidelines empfehlen für *BRCA*-Mutationsträgerinnen die kurzfristige Anwendung von 17-beta-Estradiol oder konjugierten Östrogenen in Kombination mit oralem zyklischem Progesteron bei intaktem Uterus. (6)

Bezüglich der Anwendung von oraler Kontrazeption bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen postulieren mehrere Studien ein verringertes Ovarialkarzinomrisiko, wobei der protektive Effekt bei Langzeiteinnahme ansteigt und auch 20 Jahre nach Absetzen der OC aufrecht bleibt. Ob Langzeitkontrazeptionsmöglichkeiten wie IUD oder Injektionen zur Schutzfunktion beitragen ist bislang unklar. (7, 8) Die maximale Risikoreduktion konnte bei Einnahme der OC für mindestens 5 Jahre (*BRCA1*) bzw. mindestens 3 Jahre (*BRCA2*) nachgewiesen werden. (9) Park et al. hingegen berichten von einer signifikanten Risikoverringering für ein Ovarialkarzinom bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen unabhängig der Einnahmedauer. (8) Eine kombinierte OC reduziert das Ovarialkarzinomrisiko wohingegen eine Progesteron-Monotherapie nicht zur Protektion beiträgt. (10) Betrachtet man das Mammakarzinomrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen, so kann durch die Anwendung von OC ein signifikant erhöhtes Risiko verzeichnet werden. (8) Das Risiko scheint besonders bei Beginn einer kombinierten OC-Einnahme vor dem 20. Lebensjahr doppelt so hoch zu sein. (11) Park et al. beschreiben in diesem Zusammenhang ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bei Langzeiteinnahme über 5 Jahre. (8) Es besteht der Verdacht, dass die Anwendung von Norethisteron und Desogestrel günstiger als Levonorgestrel ist. (29) Eine prophylaktische bilaterale Mastektomie stellt die effektivste Vorsorge bezüglich des Mammakarzinomrisikos bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen dar – nach Durchführung jener Maßnahme hat die OC keinen nachteiligen Effekt mehr auf das Ovarialkarzinomrisiko. (73) Für Patientinnen mit Lynch-Syndrom konnte in einer 2024 veröffentlichten Studie kein verringertes Endometriumkarzinomrisiko durch OC-Anwendung verzeichnet werden. Eine Verringerung des Risikos aufgrund der Langzeitanwendung der OC zeigt erst ab dem 45. Lebensjahr Wirkung – Mutationsträgerinnen jünger als 50 erfahren dadurch wahrscheinlich keinen protektiven Effekt. (12) Ältere Studien von Dashi et al. und Lu et al. beschreiben hingegen bei Einsatz von kombinierter OC bzw. depotMPA oder gestagenhaltiger OC ein verringertes EC-Risiko für Lynch-Patientinnen. (75-77) Der protektive Effekt einer kombinierten OC bei Lynch-Mutationsträgerinnen ist ebenfalls nicht vollständig bekannt. (74) Bezüglich *TP53*-Mutationsträgerinnen konnten Khincha et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Brustkrebsrisiko und der OC-Einnahme

feststellen. Man geht davon aus, dass mit zunehmender Dauer der Anwendung das Mammakarzinomrisiko leicht ansteigt. (79) Eine prophylaktische Mastektomie aufgrund des frühzeitig erhöhtem Mammakarzinomrisikos sollte angedacht werden. (80)

Die Anwendung verschiedener Arten der Kinderwunschbehandlung – CC, Gonadotropine, IVF oder Kombinationen – als auch die Anzahl von IVF-Zyklen führen zu keinem erhöhten Brustkrebsrisiko bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen. (13, 14) Möglicherweise besteht ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei Einsatz gonadotropinhaltiger Medikamente für mindestens 6 Monate bzw. 6 Zyklen. (81) Generell ist eine Fertilitätsbehandlung für *BRCA*-Mutationsträgerinnen nicht kontraindiziert, sofern eine ausreichende Observanz gegeben ist. (14) Bezüglich eines potenziell erhöhtem Ovarialkarzinomrisikos konnte für *BRCA*-Mutationsträgerinnen kein signifikanter Zusammenhang mit IVF, IUI bzw. unterschiedlicher Fertilitätsmedikamente (SERM, CC, Gonadotropin) nachgewiesen werden. (15, 16) Ein genereller Ausschluss jener Patienten von Fertilitätsbehandlungen ist nach derzeitigem Forschungsstand nicht notwendig. (17)

Schwieriger gestaltete sich die Suche jedoch im Hinblick auf Moderat- und Niedrigrisikogene wie *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *ATM*, *CDH1*, *RAD51C/D*, *STK11*, *PTEN* und dem Li-Fraumeni Syndrom. Hierbei lassen sich kaum bzw. keine Daten hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung hormoneller Therapien bei Mutationsträgerinnen nachweisen. Vordergründlich für jene fehlenden Ergebnisse ist vor allem die begrenzte Anzahl großer prospektiver Studien zu hormonellen Therapieempfehlungen für Mutationsträgerinnen. Studien thematisieren derzeit allgemeine Karzinomrisikogruppen, wohingegen genetisch definierte Tumorrisiken häufig unzureichend berücksichtigt werden. Möglicherweise erschwert die Variabilität der genetischen Mutationen, besonders hinsichtlich der Auswirkungen auf die Tumorbilogie und der damit verbundenen Reaktion auf Hormontherapien, die Erarbeitung universeller Therapieempfehlungen. Auch sind Signalwege, welche durch hormonelle Therapien beeinflusst werden und zur Karzinomentwicklung führen könnten, bei Patient:innen mit Keimbahnmutationen bis heute nicht vollkommen verstanden. Die Sorge, dass durch jene Anwendung das ohnehin erhöhte Karzinomrisiko zusätzlich steigt, führt zur Zurückhaltung der Behandlung. In Zukunft wird es notwendig sein, gezielt Studien durchzuführen, welche Mutationsträgerinnen einschließen und die Wirksamkeit und Sicherheit hormoneller Therapien analysieren. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Genetik und Onkologie ist notwendig, um individuelle Therapieempfehlungen zu entwickeln.

Trotz der doch eindeutig fehlenden Daten hinsichtlich der hormonellen Therapie für Moderat- und Niedrigrisikogen-Mutationsträgerinnen sind jene Ergebnisse für *BRCA*-Mutationsträgerinnen von Bedeutung. In Zukunft werden weitere spezifische Studien notwendig sein, um Therapieempfehlungen für andere Mutationsträgerinnen, welche durch neu entwickelte Methoden in der Diagnostik zunehmend erkannt werden, etablieren zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):192-200.
2. Gasparri ML, Taghavi K, Fiacco E, Zuber V, Di Micco R, Gazzetta G, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for BRCA Mutation Carriers and Hormonal Replacement Therapy: If It Should Rain, Better a Drizzle than a Storm. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8).
3. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, Arezzo F, Chiariello G, Lepera A, et al. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers: how shall we do no harm? *Hormones (Athens).* 2023;22(1):19-23.
4. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1059-65.
5. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(7):2035-45.
6. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, Arezzo F, Cazzato G, Damiani GR, et al. The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1).
7. Xia YY, Gronwald J, Karlan B, Lubinski J, McCuaig JM, Brooks J, et al. Contraceptive use and the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol.* 2022;164(3):514-21.
8. Park J, Huang D, Chang YJ, Lim MC, Myung SK. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis.* 2022;43(3):231-42.
9. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1136-46.
10. Pérez-López FR, Ceausu I, Depypere H, Kehoe S, Lambrinouadaki I, Mueck A, et al. Interventions to reduce the risk of ovarian and fallopian tube cancer: A European Menopause and Andropause Society Position Statement. *Maturitas.* 2017;100:86-91.
11. Grandi G, Sammarini M, Del Savio MC, Toss A, Facchinetti F. Combined hormonal contraceptives in BRCA gene mutation carriers: why not? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019;24(6):417-9.
12. Mawet M, Evrevin C, Dardenne A, Kridelka F, Pintiaux A, Chabbert-Buffet N. Impact of hormonal contraception on endometrial histology in patients with Lynch syndrome, a retrospective pilot study. *Fam Cancer.* 2024;23(4):523-9.
13. Liu X, Yue J, Pervaiz R, Zhang H, Wang L. Association between fertility treatments and breast cancer risk in women with a family history or BRCA mutations: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:986477.
14. Perri T, Naor-Revel S, Eliassi-Revivo P, Lifshitz D, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and breast cancer risk in Jewish Israeli BRCA mutation carriers. *Fertil Steril.* 2021;116(2):538-45.
15. Gronwald J, Glass K, Rosen B, Karlan B, Tung N, Neuhausen SL, et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril.* 2016;105(3):781-5.
16. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirow D, Ben-Baruch G, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1305-12.
17. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of fertility treatments in BRCA1/2 mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(3):715-20.

18. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie. Berlin: Springer; 2013.
19. Goerke K, Valet A. Gynäkologie und Geburtshilfe hoch2 professional. München: Elsevier; 2020.
20. Petru E. Gynäkologie Modul 20 Pathologie, Humangenetik, Pharmakologie, Kinderheilkunde: UNIScript; 2020.
21. Luzuy F. Menopause und Gerinnungsstörungen Gablitz: Krause & Pachernegg; 2001 [
22. Weyerstrahl T, Stauber M. Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme; 2013.
23. Gupta DR, Prabhakar B, Wairkar S. Non-oral routes, novel formulations and devices of contraceptives: An update. *J Control Release*. 2022;345:798-810.
24. Breckwoldt M, Gätje R, Karck U, Kaufmann M, Keck C, Pfeleiderer A, et al. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme; 2008.
25. Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G. Reproduktionsmedizin. Berlin: Springer; 2013.
26. Pietragalla A, Arcieri M, Marchetti C, Scambia G, Fagotti A. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1803-10.
27. Jürgen W, Martin S, Günther B, Matthias B. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin: Springer; 2020.
28. Lu G, Lu T, Pan J, Guo L, Pang Y, Liu P. Association between BRCA mutations and endometrial carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(6):1569-79.
29. Johannes E, Rachel W. MANUAL: Mammakarzinom. München: Zuckerschwerdt; 2023.
30. Wang Y, Tsuo K, Kanai M, Neale BM, Martin AR. Challenges and Opportunities for Developing More Generalizable Polygenic Risk Scores. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2022;5:293-320.
31. Wan A, Zhang G, Ma D, Zhang Y, Qi X. An overview of the research progress of BRCA gene mutations in breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;1878(4):188907.
32. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, Federico A, Passariello L, et al. Prevalence of mutations in BRCA and MMR genes in patients affected with hereditary endometrial cancer. *Med Oncol*. 2021;38(2):13.
33. Huber-Keener KJ. Cancer genetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;82:3-11.
34. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(12):1242-50.
35. Shomali N, Kamrani A, Heris JA, Shahabi P, Nasiri H, Sadeghvand S, et al. Dysregulation of P53 in breast cancer: Causative factors and treatment strategies. *Pathol Res Pract*. 2023;247:154539.
36. Silwal-Pandit L, Langerød A, Børresen-Dale AL. TP53 Mutations in Breast and Ovarian Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(1).
37. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2345-52.
38. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673-81.
39. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1379-86.
40. Sokolova A, Johnstone KJ, McCart Reed AE, Simpson PT, Lakhani SR. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology*. 2023;82(1):70-82.
41. McCann GA, Eisenhauer EL. Hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer: surgical options for personalized care. *J Surg Oncol*. 2015;111(1):118-24.
42. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(3):217-31.

43. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497-506.
44. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674-85.
45. Jerzak KJ, Mancuso T, Eisen A. Ataxia-telangiectasia gene (ATM) mutation heterozygosity in breast cancer: a narrative review. *Curr Oncol*. 2018;25(2):e176-e80.
46. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast*. 2022;65:32-40.
47. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):813-22.
48. Holinski-Feder E. Moderat penetrante Brustkrebsgene 2024 [
49. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. 2020;9(12).
50. Moyer CL, Ivanovich J, Gillespie JL, Doberstein R, Radke MR, Richardson ME, et al. Rare BRIP1 Missense Alleles Confer Risk for Ovarian and Breast Cancer. *Cancer Res*. 2020;80(4):857-67.
51. Weber-Lassalle N, Borde J, Weber-Lassalle K, Horváth J, Niederacher D, Arnold N, et al. Germline loss-of-function variants in the BARD1 gene are associated with early-onset familial breast cancer but not ovarian cancer. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):55.
52. Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, Susswein LR, Graceffo S, Bohnert K, et al. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1325-31.
53. Stuebs F, Heidemann S, Caliebe A, Mundhenke C, Arnold N. CDH1 mutation screen in a BRCA1/2-negative familial breast-/ovarian cancer cohort. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):147-52.
54. Sheikh A, Hussain SA, Ghorri Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6):2177-85.
55. Nitschke AS, do Valle HA, Dawson L, Kwon JS, Hanley GE. Long-Term Non-Cancer Risks in People with BRCA Mutations following Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy and the Role of Hormone Replacement Therapy: A Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3).
56. Nebgen DR, Domchek SM, Kotsopoulos J, de Hullu JA, Crosbie EJ, Paramanandam VS, et al. Care after premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy in high-risk women: Scoping review and international consensus recommendations. *Bjog*. 2023;130(12):1437-50.
57. Kim HY, Park J, Moon SJ, Jeong S, Hong JH, Lee JK, et al. Short-term Impact of Hormone Replacement Therapy on Risk of Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Nationwide Study in South Korea. *Cancer Res Treat*. 2024;56(1):143-8.
58. Sourouni M, Kiesel L. Menopausal Hormone Therapy and the Breast: A Review of Clinical Studies. *Breast Care (Basel)*. 2023;18(3):164-71.
59. Chen LM, Blank SV, Burton E, Glass K, Penick E, Woodard T. Reproductive and Hormonal Considerations in Women at Increased Risk for Hereditary Gynecologic Cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for Reproductive Medicine Evidence-Based Review. *Gynecol Oncol*. 2019;155(3):508-14.
60. Silva Filho ALD, Carvalho GM, Sena LC, Gomes LPG, Valério MFH, Martins RIL, et al. Hormone therapy after risk-reducing surgery in patients with BRCA1/BRCA2 mutation: evaluation of potential benefits and safety. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(8):1134-8.
61. Brennan A, Brennan D, Rees M, Hickey M. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(3):352-9.
62. Michaelson-Cohen R, Gabizon-Peretz S, Armon S, Srebnik-Moshe N, Mor P, Tomer A, et al. Breast cancer risk and hormone replacement therapy among BRCA carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Eur J Cancer*. 2021;148:95-102.

63. Manchanda R, Gaba F, Talaulikar V, Pundir J, Gessler S, Davies M, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy and the Use of Hormone Replacement Therapy Below the Age of Natural Menopause: Scientific Impact Paper No. 66 October 2021: Scientific Impact Paper No. 66. *Bjog*. 2022;129(1):e16-e34.
64. Liu YL, Breen K, Catchings A, Ranganathan M, Latham A, Goldfrank DJ, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(3):201-9.
65. Carbajal-Mamani SL, Markham MJ, Santolaya-Forgas J, Castagno JC, Cardenas-Goicoechea J. Germline PALB2, ATM variants in a patient with breast and ovarian cancer at risk for familial cancer syndrome: Is there a role for risk-reducing salpingo-oophorectomy? *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(2):205-8.
66. Segev Y, Rosen B, Lubinski J, Gronwald J, Lynch HT, Moller P, et al. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a case control study. *Fam Cancer*. 2015;14(3):383-91.
67. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, Gronwald J, Lynch HT, Moller P, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):127-31.
68. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med*. 2019;21(10):2390-400.
69. Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Azarang L, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):51.e1-e17.
70. van Bommel MHD, Int'Hout J, Veldmate G, Kets CM, de Hullu JA, van Altena AM, et al. Contraceptives and cancer risks in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023;29(2):197-217.
71. Casey MJ, Salzman TA. Reducing the Risk of Gynecologic Cancer in Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome Mutation Carriers: Moral Dilemmas and the Principle of Double Effect. *Linacre Q*. 2018;85(3):225-40.
72. Barańska A, Kanadys W. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19).
73. Kotsopoulos J. Oral Contraceptives and BRCA Cancer: A Balancing Act. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(4):483-4.
74. Barra F, Perrone U, Ferrero S, Bogliolo S, Ottonello S, Gustavino C, et al. Perception about benefits and risks related to combined hormonal contraceptives use in women with Lynch syndrome. *Ann Med*. 2024;56(1):2370568.
75. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, Buchanan DD, Clendenning M, Young JP, et al. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. *Jama*. 2015;314(1):61-71.
76. Stoffel EM, Walsh C. Chemoprevention of endometrial cancer in Lynch syndrome: a step forward. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(8):755-9.
77. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. 2013;12(2):273-7.
78. Lu KH, Loose DS, Yates MS, Noguera-Gonzalez GM, Munsell MF, Chen LM, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(8):774-81.
79. Khincha PP, Best AF, Fraumeni JF, Jr., Loud JT, Savage SA, Achatz MI. Reproductive factors associated with breast cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer*. 2019;116:199-206.
80. B. M, Pal T, Maxwell KN, Churpek J. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024 2023 [

81. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P, et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2008;19(10):1111-9.
82. Condorelli M, Bruzzone M, Ceppi M, Ferrari A, Grinshpun A, Hamy AS, et al. Safety of assisted reproductive techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history of breast cancer. *ESMO Open*. 2021;6(6):100300.
83. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):Cd008215.