

## BRCA1-positiv: Stillen schützt vor Brustkrebs

Stillen senkt das Brustkrebsrisiko, auch bei genetischer Disposition durch *BRCA1*-, nicht aber bei *BRCA2*-Mutationen. Das ergab die bisher größte Studie zum Einfluss des Stillens auf *BRCA*-assoziierte Mammakarzinome.

Das hatte eine im Jahr 2004 veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie der „Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group“ gezeigt. Mit mittlerweile 1.665 Frauen mit invasivem Mammakarzinom und ebenso vielen brustgesunden Frauen hat die kanadische Studiengruppe nun ihre Ergebnisse aktualisiert. 1.243 Paarungen hatten eine Mutation in *BRCA1*, die übrigen in *BRCA2*. Fälle und Kontrollen waren identisch bei Geburtsjahr, Mutationsstatus und Zahl der Geburten.

*BRCA1*-Trägerinnen mit Brustkrebs hatten kürzer gestillt als die gesunden Kontrollen (8,8 Monate vs. 10,4 Monate;  $p = 0,0009$ ). Je länger die Stillzeiten, desto geringer das Krebsrisiko: Nach mindestens einem Jahr war es um 32 %, nach mindestens zwei Jahren um 49 % reduziert. Das entsprach einer Risikominde- rung um 19 % pro Stilljahr. Zum Vergleich: In der Allgemeinbevölkerung wird das (insgesamt niedrigere) Risiko laut einer Metaanalyse dadurch nur um 4,3 % gesenkt. Bei den *BRCA2*-Trägerinnen beeinflusste das Stillen das Risiko nicht.

Für die inverse Beziehung zwischen Stillen und Mammakarzinomrisiko kommen verschiedene Mechanismen infrage, v. a. die veränderten Hormonspiegel (weniger Östrogen und Progesteron, mehr Prolaktin). Ebenso könnte die Sekretion von Östrogenen und Karzinogenen aus den Drüsengängen sowie die Differenzierung des Brustgewebes eine Rolle spielen. Die Autoren vermuten, dass das Ausmaß der Östrogen-Exposition bei *BRCA1*-Trägerinnen mit Brustkrebs korreliert. Dazu würde passen, dass außer dem Stillen auch eine späte Menarche und die bilaterale Salpingo-Oophorektomie protektiv wirken. Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation, so die kanadischen Mediziner, sollten deswegen über den Nutzen des Stillens hinsichtlich ihres Brustkrebsrisikos aufgeklärt werden. *Beate Schumacher*

Kotsopoulos J et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012; 14(2):R42. [Epub ahead of print].

**Kommentar PD Dr. Rhiem:** Die Identifikation krebspräventiver Faktoren ist ein zentrales Anliegen der Onkologie, insbesondere für Menschen mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Krebsrisiko. Bei Frauen mit einer *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation liegt das Lebenszeitrisko für Brustkrebs bei ca. 80 %. In den nicht-direktiven Beratungsgesprächen werden gesunde und erkrankte Frauen mit erhöhtem familiärem Brustkrebsrisiko bzw. Mutationsträgerinnen über Maßnahmen der primären (z. B. prophylaktische Operationen) und der sekundären Prävention (Teilnahme an intensivierten Früherkennungsuntersuchungen in spezialisierten Zentren) informiert. So kann eine prophylaktische Mastektomie das Brustkrebsrisiko einer *BRCA*-Mutationsträgerinnen auf ca. 5 % senken [Meindl A et al. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(19):323–30].

Nun stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse der Arbeit von Kotsopoulos et al. Eingang in die Beratung von *BRCA*-Mutationsträgerinnen finden sollten. Die Fall-Kontroll-Studie weist zum einen Mängel bei der Vergleichbarkeit der beiden Kollektive auf. So setzte z. B. bei den erkrankten *BRCA1*-Mutationsträgerinnen die Menarche signifikant früher ein als bei den gesunden Mutationsträgerinnen. Der Menarche-Zeitpunkt ist für Frauen der Allgemeinbevölkerung ein bekannter Risikofaktor für ein Mammakarzinom. Auch haben Mutationsträgerinnen mit Mammakarzinom signifikant seltener Hormone zu sich genommen als gesunde Mutationsträgerinnen (5 vs. 12 %;  $p < 0,0001$ ) und signifikant kürzer gestillt (8,8 vs. 10,4 Monate;  $p = 0,0009$ ). Insgesamt wird in der Studie der Effekt einer Stillzeit von  $\geq 1$  Jahr angegeben. Der Effekt realistischer Stillzeiten heutiger junger Mütter  $< 1$  Jahr wurde nicht berechnet.

Ein grundsätzlich limitierender Faktor bei retrospektiven Selbstauskünften von Patientinnen ist die „Erinnerungsverzerrung“. Ungenaue Angaben z. B. über Länge der Stillperiode oder alleiniges Stillen versus Stillen und Zufüttern oder ein Wahrnehmen des Stillens als Risikofaktor für Brustkrebs und eine damit einhergehende überdeut-

liche Erinnerung daran können zu einem fälschlichen Zusammenhang von (Risiko-) Faktoren und Brustkrebsentstehung führen.

Erschwerend für die Interpretation der Daten ist, dass zu relativen Risikozahlen wie einer 32%igen Risikoreduktion für stillende *BRCA1*-Mutationsträgerinnen nicht gesagt wird, über welchen Zeitraum dieser potenziell schützende Effekt beobachtet wird.

Interessant wäre auch ein Vergleich des Brustkrebsrisikos von Nulliparae versus Parae ohne bzw. mit Stillen. In der vorliegenden Studie wurde das Mammakarzinomrisiko bei Nulliparae durch Fokussierung auf die Frage nach dem Einfluss des Stillens auf das Krebsrisiko von der Analyse ausgeschlossen. Aber es gibt in der Literatur Hinweise auf ein z. T. in Abhängigkeit vom Alter erniedrigtes Brustkrebsrisiko für Erstgebärende mit *BRCA1/2*-Mutationen im Vergleich zu Parae [z. B. Cullinane CA et al. *Int J Cancer.* 2005;117(6):988–91; Andrieu N et al. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):535–44], wenn auch insgesamt die Datenlage zum Zusammenhang von Parität und Brustkrebsrisiko bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen bisher uneinheitlich ist.

### „Eine 2- bis 3-jährige Stillzeit lässt sich kaum in die Lebenswirklichkeit junger Mütter integrieren.“

Möglich ist auch, dass Mutationsträgerinnen aufgrund der erschwerten Diagnose eines Mammakarzinoms während der Stillzeit einen scheinbaren Vorteil vom Stillen haben, weil die Diagnose des Mammakarzinoms entsprechend verzögert erfolgte.

Die Arbeit von Kotsopoulos ist interessant, weist aber einige Mängel auf. Auch lässt sich die Empfehlung der Autoren zu einer womöglich 2- bis 3-jährigen Stillzeit wohl kaum in die Lebenswirklichkeit heutiger junger Mütter integrieren. Um belastbare Aussagen zum Effekt des Stillens auf das Brustkrebsrisiko von Mutationsträgerinnen zu erhalten, muss man prospektiv randomisierte Daten abwarten, wie sie z. B. derzeit im Deutschen Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs erfasst werden.



**PD Dr. Kerstin Rhiem**  
Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe, Uniklinik Köln  
kerstin.rhiem@uk-koeln.de