

Mammakarzinom in der Schwangerschaft

PD Dr. Sibylle Loibl, GBG-Forschungs GmbH, Neu-Isenburg, und Ambulantes Krebszentrum, Frankfurt/Main



Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in der Schwangerschaft nach dem 25. Lebensjahr. Die Inzidenz des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft steigt.

Generell gilt, dass diese Patientinnen wie Patientinnen außerhalb der Schwangerschaft zu diagnostizieren und behandeln sind. Da es über diese Patientinnengruppe sehr wenig Daten gibt, sollen in einer Registerstudie der GBG prospektiv und retrospektiv Daten zum Mammakarzinom in der Schwangerschaft erhoben werden. Hierbei soll an erster Stelle die Toxizität der Therapien für Mutter und Kind bei einer Behandlung eines in der Schwangerschaft aufgetretenen Mammakarzinoms untersucht werden. Erarbeitete Richtlinien zur Therapie werden angeboten.

Einleitung und Inzidenz

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung, bei Frauen [1,2]. Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung, die eine Schwangerschaft kompliziert. Man nimmt an, dass die Inzidenz in den nächsten Jahren steigt, zum einen, weil die Mammakarzinominzidenz steigt, zum anderen weil die Frauen bei der Geburt ihrer Kinder älter sind.

Diagnostik

Mammakarzinome in der Schwangerschaft werden ca. 8 Monate später entdeckt als außerhalb der Schwangerschaft. Mehr als 90% der Mammakarzinome

werden in der Schwangerschaft durch die Patientin selbst entdeckt. Durch die physiologische Hypervaskularisation und einer damit einhergehenden Brustvergrößerung werden Karzinome in der Schwangerschaft klinisch häufig übersehen. Palpatorisch unklare Befunde sollten jedoch auch in der Schwangerschaft zunächst sonographisch weiter abgeklärt werden. Zur Durchführung einer Mammographie bestehen auch in graviditate keine Kontraindikationen. Diese kann jedoch aufgrund der Parenchymveränderungen in ihrer Aussagekraft verringert sein. Besteht der Verdacht einer malignen Veränderung, sollte eine histologische Abklärung entweder durch eine Stanzbiopsie oder durch eine offene Biopsie erfolgen, die auch während der Schwangerschaft gefahrlos durchgeführt werden können. Aufgrund der verzögerten Diagnosestellung befinden sich die meisten Patientinnen bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung [3]. Aus diesem Grund ist auch die Rate bereits nodal-positiver Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose höher als bei Patientinnen gleichen Alters ohne Schwangerschaft. Schwangere haben im Vergleich zu Nicht-Schwangeren ein ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko einer Fernmetastasierung bei Primärdiagnose. Dennoch sollte beim

primären Staging bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I und II aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer ossären Metastasierung (3% bzw. 7%) auf ein Knochenszintigramm verzichtet werden.

Therapie

Die brusterhaltende Operation ist auch in der Schwangerschaft eine valide Option, da sich an die Operation in der Regel die systemische Therapie über 18–24 Wochen anschließt und post partum dann die Bestrahlung der Brust durchgeführt werden kann. Daher sollte eine Radiatio der Brust während der Schwangerschaft nicht erfolgen. Bei großen Tumoren (T3/T4) oder dem Wunsch der brusterhaltenden Operation kann während der Gravidität eine primäre Chemotherapie der definitiven Operation vorangestellt werden. Anthrazykline und Alkylantien (Adriamycin und Cyclophosphamid) können jenseits der 13. SSW appliziert werden, in der Regel ohne nachteilige Auswirkungen auf das Ungeborene [4,5]. Vereinzelt wurde ein verringertes Geburtsgewicht oder ein Haarverlust beschrieben, die Frage der Kardiotoxizität ist abschließend noch nicht beantwortet [6]. Zur Leukopenie des Feten kommt es in der Regel nur, falls die Entbindung der Mutter während des Nadir stattfindet. Mit Fehlbildungen ist nach Abschluss der Organogenese nicht zu rechnen. Über den Einsatz der Taxane in der Schwangerschaft allesamt ohne besondere Vorkommnisse gibt es mehrere Fallberichte v. a. zum Paclitaxel [7]. Trastuzumab sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, umgekehrt gilt auch, dass während der Trastuzumabgabe eine effektive Kontrazeption angewandt werden sollte.

Prognose

Obwohl das Mammakarzinom in der Schwangerschaft im allgemeinen in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird, hat es, vergleicht man die Patientinnen gemäß Alter und Stadium, keine schlechtere Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für nodal-negative (schwanger und nicht-schwanger) 82% und bei nodal-positiven liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 59% [8] (Tab. 1). Das kindliche Outcome variiert in den unterschiedlichen Studien. Während ältere noch von einer erhöhten Rate an Früh- und Totgeburten ausgehen, zeigt eine neuere Studie vergleichbare Geburtsgewichte und APGAR-Scores [9].

Insgesamt ist eine Metastasierung in die Plazenta sehr selten, wurde aber bei fortgeschrittenen Mammakarzinom-erkrankungen beobachtet und tritt im Vergleich zum Zervixkarzinom häufiger

auf. Die postpartale histologische Untersuchung der Plazenta ist obligat [10].

Zusammenfassung

Durch die Fortschritte und die Erfahrungen im Umgang mit schwangeren Karzinompatientinnen muss und sollte aufgrund der Mammakarzinomerkrankung keine Abruptio erfolgen. Eine Beratung und Betreuung dieser Patientinnen sollten in jedem Falle in einem ausgewiesenen Zentrum erfolgen.

Die GBG (German Breast Cancer Group) hat eine Registerstudie initiiert, in die prospektive und retrospektive Daten von Patientinnen aufgenommen werden sollen, bei denen während der Schwangerschaft die Diagnose Mammakarzinom gestellt wurde, um mehr über diese Koinzidenz zu erfahren. Des Weiteren soll durch detaillierte Therapieempfehlungen die Behandlung der Patientinnen erleichtert und damit die Prognose verbessert werden. Bisher konnten 189 Patientinnen aus ganz Europa registriert werden, die meisten Daten wurden retrospektiv erhoben, 42 Patientinnen konnten bisher prospektiv eingeschlossen werden. Eine Biomaterialsammlung mit Tumor- und Plazentagewebe soll es ermöglichen, weitere Kenntnisse zu gewinnen. Weitere Infos unter www.germanbreastgroup.de/pregnancy.

Literatur

- Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001; 6: 1611–18.
- Ries et al. *Cancer Statistics Review. 1973–1988*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH Publication 1991; 91–2789 III. 39.
- Applewhite RR, Smith LR, DiVincenti F. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Am J Surg* 1973; 39: 101–104.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855–861.
- Peccatori FA, Azim HA, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat* 2008 Aug Epub ahead of print.
- Falkenberg SS. *Breast Cancer in Pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 225–232.
- Loibl S. *New Therapeutic Options for Breast Cancer during Pregnancy*. *Breast Care* 2008; 3: 171–6.
- Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869–872.
- Aebi S, Loibl S: *Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis*. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178: 45–55.
- Dildy GA 3rd, Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Klima T. *Maternal malignancy metastatic to the product of conception: a review*. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 535–540.

Tab. 1: Übersicht über die in der Schwangerschaft applizierten Taxane

Age, years	Therapy	Start, week	Delivery, week	Tumor	Weight, g	Complications	Follow up, months
30–42	paclitaxel	17–30	32–38	OC (×6) BC (×4) CC (×1)	1460–2800	preeclampsia fetal distress preterm rupture of the membrane	3–36
28–44	docetaxel	14–32	32–40	BC (×6)	1620–3080	hydrocephalus	9–28

BC = breast cancer; OC = ovarian cancer; CC = cervical cancer.

Tab. 2: Ausgewählte Studien zum Vergleich der Prognose bei Patientinnen mit Schwangerschafts-assoziiertem Mammakarzinom und nicht schwangeren Kontrollen

Autor	Pat. zahl	Überleben	Untergruppe	Überleben PABC%	Überleben nicht PABC%	P-Wert
Nugent	19 PABC 157 Kontrollen	5 y OAS	all	56	56	n. s.
Petrek	63 PABC	5 y OAS	All	61	73	n. s.
			N0	82	82	n. s.
			N+	47	59	n. s.
		10 y OAS	all	45	62	n. s.
			N0	77	75	n. s.
			N+	25	41	n. s.
Ishida	192 PABC/ 191 Kontrollen	10 y OAS	All	55	79	0.001
			N0	85	93	0.05
			N+	37	62	0.01
Zemlickis	118/102 PABC 269 Kontrollen	10 y OAS	All	40	48	0.6
Chang	21 PABC 199 controls	5 y OAS	All	57	70	n. s.
Guinee	26 schwanger (66 PABC)	5 y OAS	All	40	70	< 0.0001
Anderson	22 PABC 205 Kontrolle	10 y OAS	I-IIA IIB-IIIA	73 17	74 47	n. s.
Bonnier	154 PABC (62 schwanger) 308 Kontrolle	5 y RFS 5 y MFS	all	69	81	0.01
			all	45	68	0.0009
			N0	63	77	n. s.
			N+	31	63	0.0001
		5 y OAS	all	61	75	0.001

PABC: pregnancy associated breast cancer; OAS: Gesamtüberleben; RFS: Rezidiv freies Überleben; MFS: Metastasen freies Überleben; N0: nodal negativ; N+: nodal positiv

PROGRAMM

Kinderwunsch und Chemotherapie – was ist möglich?

Samstag, 1. November 2008
09.00–10.30, Raum: C 1.2.1

Mammakarzinom in der Schwangerschaft
S. Loibl