

# **Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom - klinisch relevante Entscheidungshilfen**

**B. Schmalfeldt  
Frauenklinik der TUM  
Klinikum rechts der Isar**

**Projektgruppensitzung am 03.07.08**

- **42 year patient,**
- **Date of consultation 24 oct 2007**
  
- **VI G. V P, date of delivery 06. nov. 2007**
- **ED breast cancer 3/07: Multifocal, invasiv ductal breast cancer**  
**In 8th week of gestation**
- **Simple mastectomy in local anesthesia e.m.**
- **Histology: pT2m (2,6 cm, pTis, pNx, R0, G3**
- **Er 9/12, PR 9/12, Her-2 1+**
  
- **Recommendation:**
- **Completion of staging, axillary dissection, X Ray of the chest, bone scan,**
- **Adjuvant systemic therapy**
- **Genetic risk counselling**

# Definition und Epidemiologie

- **Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom**
- - Def: MaCa in SS und bis ein Jahr danach
  - < 3% aller Ma-Ca, 1 von 3000-10.000 SS
  - 6,5% aller Ma-Ca bei Frauen <40 Jahre, 2-3% < 35 Jahre
  - Alter der Erstgebärenden steigt 29,8 J
- Therapie
- Einfluss auf die Prognose

# Ma-Ca in der Schwangerschaft - Diagnostik

---

## ➤ Längere Zeit bis zur Diagnose

- Gravide vs. Nicht-Gravide = 8,2 vs. 1,9 Monate
- häufig keine Brustuntersuchung in SS
- Symptome werden den physiologischen Veränderungen während der SS zugeschrieben
- Angst vor Strahlenbelastung durch Mammographie  
Standarddosis einer bds. Mammographie: **200-400 mGy**  
**< 0.5 mGy** Embryo/Fötus
- Mammographie ist sicher – Sensitivität 78-87%
- Ultraschall, Stanzbiopsie,  
Komplikation: Milchgangsfistel, Blutung, Infektion während Laktation
- MRT ist nicht evaluiert! (Gadolinium?, ! Bauchlage !)

# Ma-Ca in der Schwangerschaft - klinische Faktoren

---

## hohe Rate an

- G3 Tumoren und inflammatorischen Karzinomen
- nodalpositiven Tumoren: 62-79 %
- T2-T3 Tumoren
- hormonrezeptornegativen Tumoren
  - > 70 % bei Ma-Ca in SS vs. 55% bei Ma-Ca ohne SS
- HER-2/neu positiven Tumoren (44 %)

## ⇒ Ungünstige Prognoseparameter

- ⇒ das OAS von Ma-Ca Pat. innerhalb und außerhalb der Grav. im Altersvergleich nach Adjustierung der klinischen Faktoren ist nicht schlechter

*Kanadische Metaanalyse retrospektiver Studien 1990-2000*

# Ma-Ca in der Schwangerschaft - Operative Therapie

---

## ➤ **BET/MRM**

Indikationsstellung wie außerhalb der Schwangerschaft

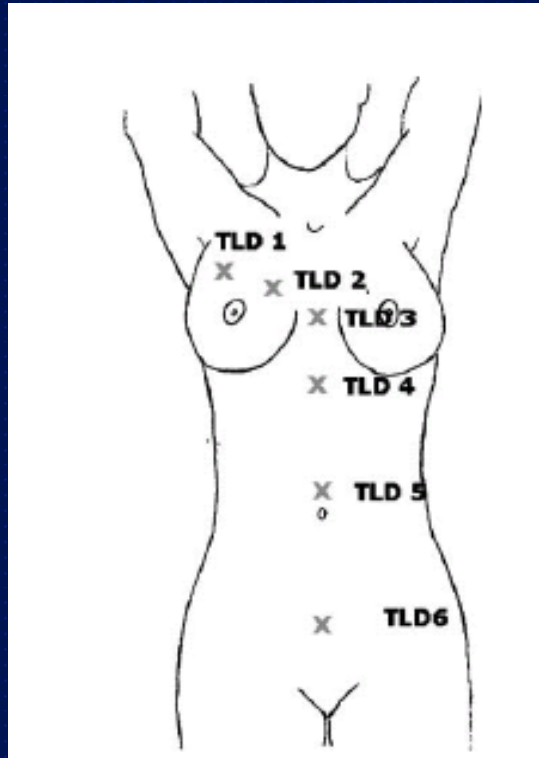
Hohe Rate an Mastektomie (inflammatorisches Ca, Größe des Primärtumors)

## ➤ Axilladisektion/SLNB

➤ hohe Rate an klinisch nodalpositiven Patientinnen

➤ Daten zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie vorhanden,  
Strahlenbelastung durch Radiotracer gering

## Ma-Ca in der Schwangerschaft – Sentinel-Lymphknotenbiopsie



Gentilini O. et al. Ann Oncol 2004  
Keleher et al. Breast J 2004  
Khera et al. Breast J 2008,  
median 15. SSW,  
outcome der Kinder

## Ma-Ca in der Schwangerschaft – Strahlentherapie

---

- **Radiatio in graviditate kontraindiziert**

Dosislevel für Schäden: 0,05Gy

Standard-Brust-Bestrahlung: 50Gy

Fötus: 0,02Gy – 0,586Gy

Keine therapeutische Indikation in der Schwangerschaft

aber: Radiatio erst nach CTX



# Ma-Ca in der Schwangerschaft - adjuvante Therapie

---

➤ **endokrine Therapie kontraindiziert**

➤ **Chemotherapie**

➤ Adjuvant oder primär systemisch

➤ **Zeitpunkt**

➤ Keine Chemotherapie im ersten Trimenon (Fehlbildungsrisiko (14-19%))

➤ 2. und 3. Trimenon kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko (1,3 %)

*Gwyn K, JNCI Monogr. 2005,  
89 hämatolog. Malignome*

➤ **Substanzen**

➤ FAC, FEC, EC in Standarddosierung

➤ MTX kontraindiziert

➤ wenige Daten zu Taxanen, zu Trastuzumab

➤ **Risiko**

➤ erhöhte Rate an IUGR, Frühgeburtlichkeit, transienter fetaler Myelosuppression, Alopezie, Kardiotoxizität,

➤ Keine Langzeitfolgen (Leukämie)

Berry et al. JCO, 1999, MDA; 24 MaCa

Cardonick et al., Lancet Oncol. 2004, 72 MaCa

## Ma-Ca in der Schwangerschaft - adjuvante Therapie

---

Berry DL, Hortobagyi, MD Anderson  
N= 24, FAC (1000 / 50/ 500 mg/m<sup>2</sup>)

J Clin Oncol 1999

Ring AE, Royal Marsden  
N = 28, AC, EC, CMF 2. und 3. Trimester

J Clin Oncol 2005

Hahn et al.  
N = 57, FAC

Cancer 2006

Loibl et al, 2008  
N = 134, AC, EC +/- Taxan, FEC, CMF

Eur J Cancer Suppl 2008

**In allen Studien keine erhöhte Fehlbildungsrate, keine erhöhte IUGR Rate**

Mir et al.  
9 Pat. Paclitaxel,  
6 Pat. Docetaxel  
6 Pat. Trastuzumab, 3 x Anhydramnion

Ann Oncol 2008

|                                                          | Oxford | / | AGO |
|----------------------------------------------------------|--------|---|-----|
|                                                          | LOE    |   | GR  |
| ➤ Breast imaging & biopsy like in non-pregnant           | 4      | C | ++  |
| ➤ Staging: ultrasound, chest X-ray if indicated          | 5      | D | +/- |
| ➤ Surgery like in non-pregnant patients                  | 4      | C | ++  |
| ➤ Sentinel node excision                                 | 4      | C | +/- |
| ➤ Radiation therapy during pregnancy                     | 4      | C | -   |
| ➤ (Neo) adjuvant chemotherapy only after first trimester |        |   | ++  |
| ➤ AC, FAC, (FEC)                                         | 3b     | C | ++  |
| ➤ MTX (e.g. CMF)                                         | 4      | D | --  |
| ➤ Taxanes                                                | 4      | D | -   |
| ➤ Endocrine treatment                                    | 4      | D | --  |
| ➤ Trastuzumab                                            | 4      | D | -   |

\* Participation in register study recommended

# Breast Cancer During Pregnancy\*

Oxford / AGO

LOE / GR

Delivery should be postponed until  
sufficient fetal maturation since termination  
of pregnancy does not improve

➤ Maternal outcome

4 C ++

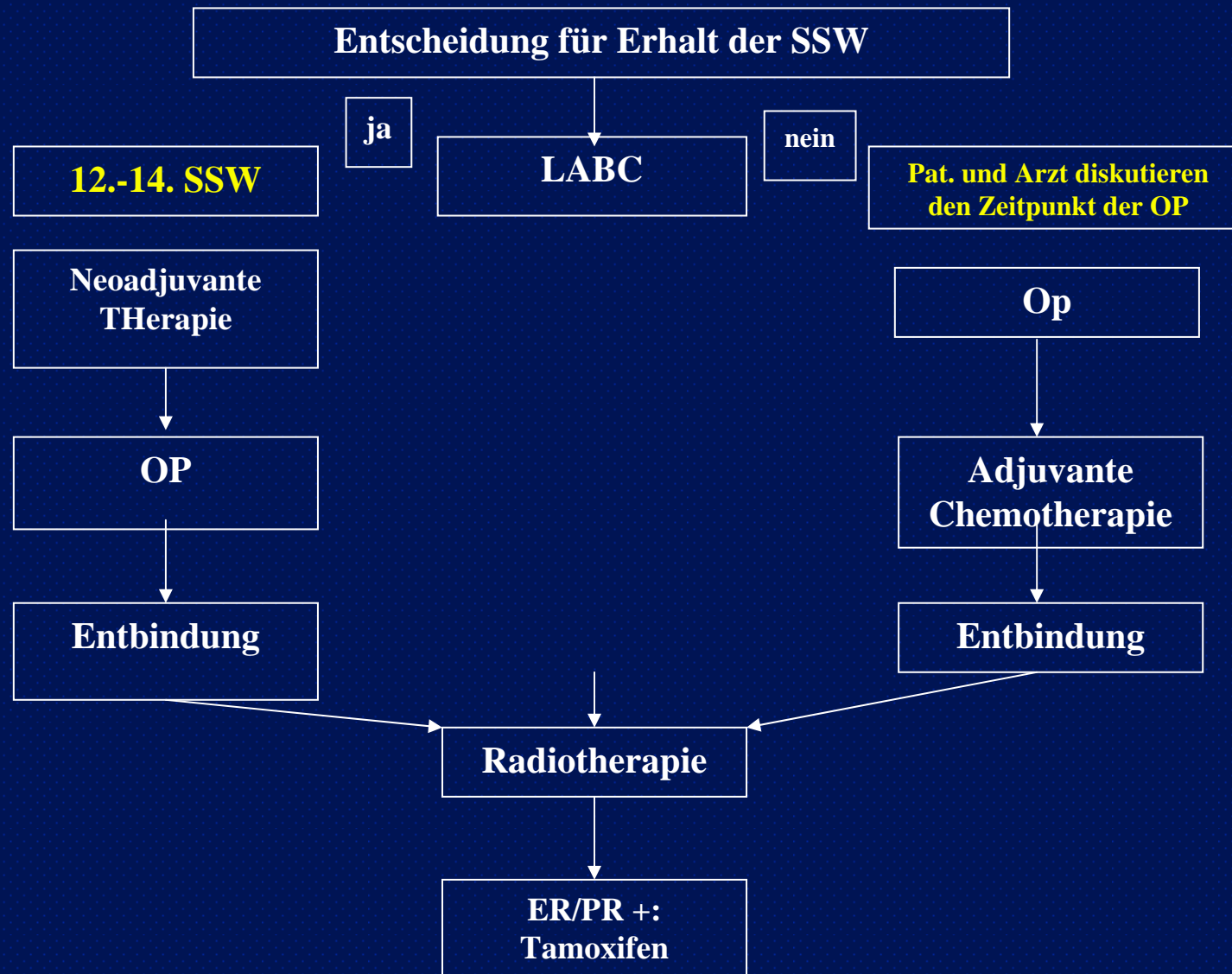
\* Participation in register study recommended

## Ma-Ca in der Schwangerschaft - Prognose

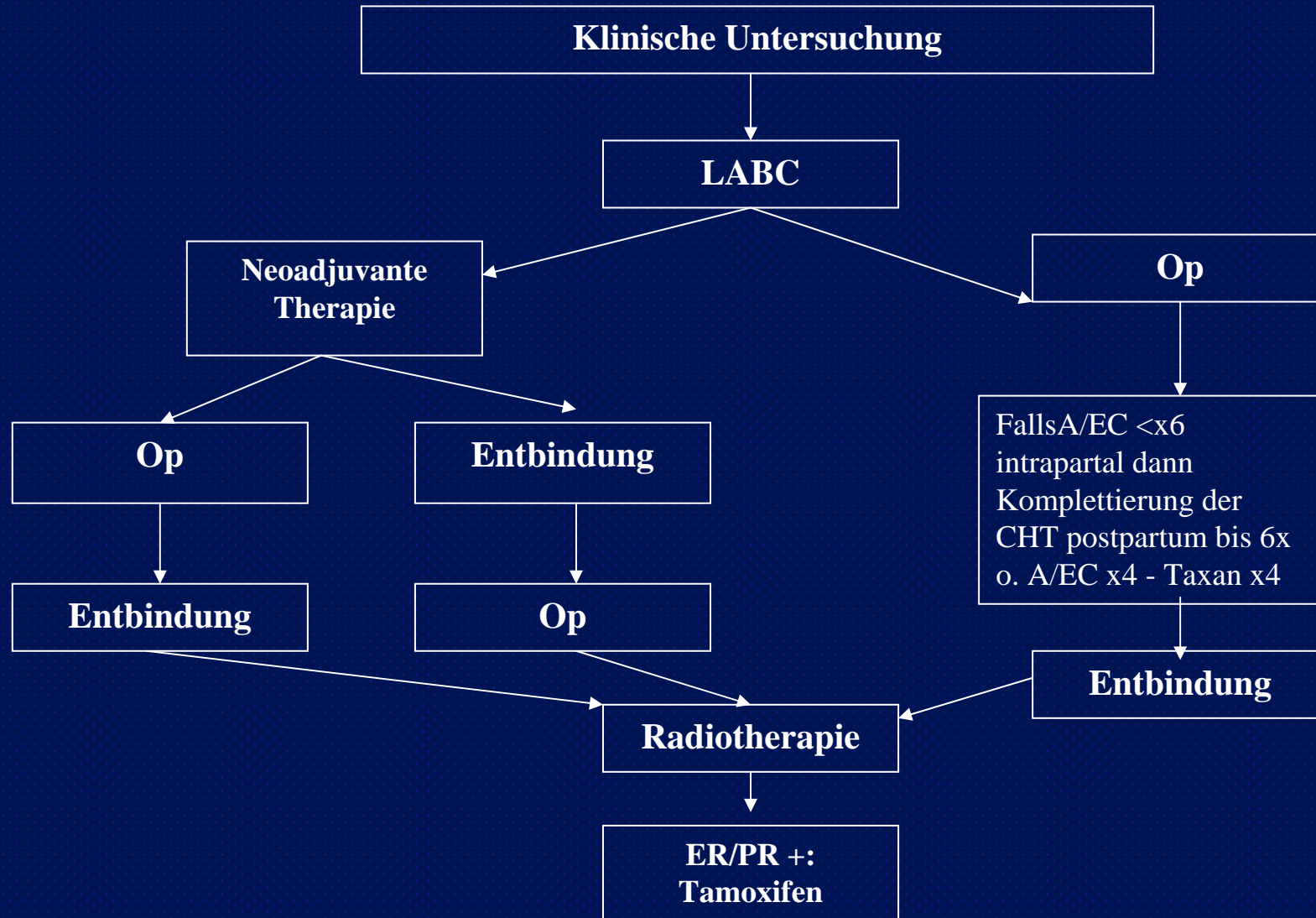
| Autor                  | Zeitraum         | Anzahl<br>n | N+ (%)<br>S-a-M/NS-a-M | 5 / 10 Jahresüberleben |              |              |              |
|------------------------|------------------|-------------|------------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                        |                  |             |                        | N-<br>S-a-M/NS-a-M     | N-<br>NS-a-M | N+<br>S-a-M  | N+<br>NS-a-M |
| Ribeiro<br>(1986)      | 1941-83          | 121         | 72/-                   | 79/-                   | --           | 45/-         | --           |
| Petrek<br>(1991)       | 1960-80          | 63          | 62/39                  | 82/77                  | 82/75        | 47/25        |              |
| Ishida<br>(1992)       | 1970 – 88        | 192*        | 58/46                  | -/85                   | -/93         | -/37         | -/62         |
| Bonnier<br>(1997)      | 1960-93          | 154         | 56/54                  | 63/-                   | 77/-         | 31/-         | 63/-         |
| <b>Reed<br/>(2003)</b> | <b>1968-1992</b> | <b>122</b>  | <b>75/33</b>           | <b>62/50</b>           | <b>80/73</b> | <b>41/33</b> | <b>86/76</b> |

- Ein Schwangerschaftsabbruch verbessert nicht die Prognose
- Prognose des schwangerschaftsassozierten MaCa nach Adjustierung der klinischen Parameter identisch wie außerhalb der

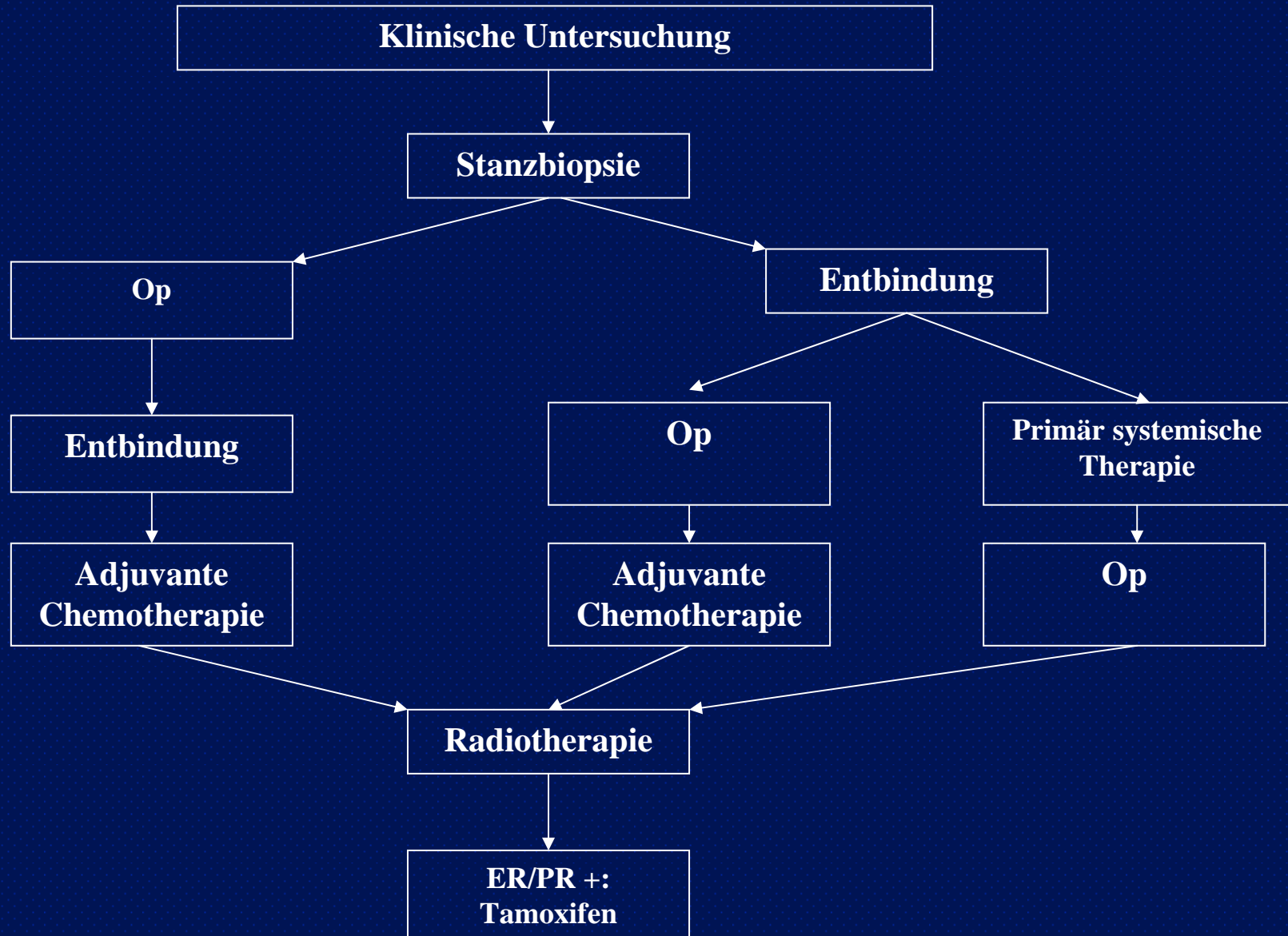
# < 14. (<12.) SSW



# 14. – 34. SSW



# > 34. SSW





# Registerstudie zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft



**GBG-29**  
**BIG 02-03**



[www.germanbreastgroup.de/pregnancy](http://www.germanbreastgroup.de/pregnancy)

Aktuell 158 Pat. in der Studie

# Gravidität nach Mammakarzinom - Einfluss auf die Prognose

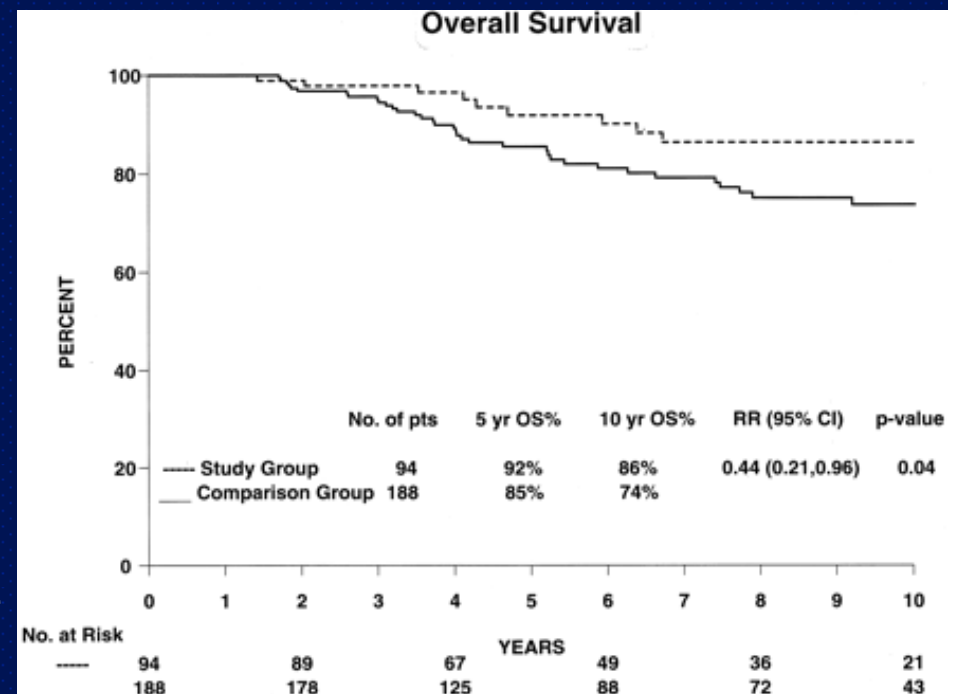
## Daten aus Fall-Kontrollstudien

- Besseres Überleben
- Geringes RR für ein Rezidiv  
23 vs. 54 % Rezidive

*Blakely et al. Cancer 2003,  
383 MaCa < 35 J*

- ➔ ➤ **Healthy mother effekt**

**Kein erhöhtes Risiko durch eine  
SS nach MACA**



*Shari Gelber, JCO 2001  
retrospective analysis IBCSG, N=94/188*

# Pregnancy associated Breast Cancer\*: Outcome

Oxford

LOE

## BC during pregnancy / lactation

- Outcome not compromised

3b

## Pregnancy and lactation after BC

- Outcome not compromised

3b

\* Participation in register study recommended

# Zusammenfassung

---

- **Schwangerschaftsassoziertes Ma-Ca wird in gleicher Weise therapiert wie das Ma-Ca außerhalb der SS**
- **diagnostische Abklärung!**
- **Keine generelle KI für Schwangerschaft nach Mammakarzinom**
- **Kontrazeptionsberatung vor adjuvanter Therapie**

# Gravidität nach Mammakarzinom

- 6,5% aller Ma-Ca bei Frauen < 40 Jahre
- Alter der Erstgebärenden steigt 29,8 J
- Fertilität nach adjuvanter CTX, Hormontherapie
- Einfluss auf die Prognose
- mögliche Keimzellschädigung/Fehlbildungsrisiko durch vorhergehende CTX
- Zeitpunkt

# Mammakarzinom

## Fertilität nach adjuvanter Therapie

|                                                |      |
|------------------------------------------------|------|
| Amenorrhoe-Rate bei Pat. < 35 J. nach 6 x FAC: | 10 % |
| < 40 J. nach 4 x AC:                           | 42 % |
| < 40 J. nach 8 x CMF:                          | 74 % |

- **Abhängig vom Alter und der kumulativen Cyclophosphamiddosis**

Maßnahmen zum Erhalt der Fertilität

- **Prophylakt. Gabe von GNRH Analoga**

157 Lymphom Pat., Fallkontrollstudie, Hypergonadotrope Amenorrhoe 7 vs. 53 % *Blumenfeld et al,*

*JNCI 2005*

64 MaCa Pat., medianes Alter 42 Jahre, Amenorrhoeerate 14 %

*Recchia et al Anticancer Drugs 2002*

- **Kryokonservierung von Embryonen (Limitation: Stimulationstherapie, Partner**
- **Kryokonservierung von immaturren Oozyten (SS-Rate 2 %), Ovargewebe experimentell**