

Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom

Besonderheiten in Diagnostik und Management

Da Frauen heutzutage Schwangerschaften erst in zunehmendem Lebensalter anstreben, ist mit einem Anstieg der Inzidenz von schwangerschaftsassoziertem Mammakarzinom zu rechnen. Nach wie vor handelt es sich um ein seltenes Ereignis, das bei etwa 1 auf 1000 Schwangerschaften auftritt. Die Brustkrebsdiagnose in der Schwangerschaft ist eine herausfordernde Situation, da der Benefit der Therapie gegenüber dem potenziellen Schaden für den Fetus sorgfältig abgewogen werden muss.

INESSA DIOMANDE, CORNELIA LEO



Inessa Diomande



Cornelia Leo

Diese komplexe Situation sollte in einem multidisziplinären Team gemanagt werden. In diesem Artikel werden Besonderheiten in Bezug auf Diagnostik und Therapie des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms (PABC) beschrieben.

Epidemiologie, Biologie und Prognose

0,2 bis 2,6% aller Mammakarzinome treten in der Schwangerschaft auf. 3% aller Mammakarzinome bei Frauen unter 40 Jahren werden während der Schwangerschaft diagnostiziert. Gemäss einer grossen Analyse von De Haan (4), deren Daten über einen Zeitraum von 20 Jahren gesammelt wurden, war das Mammakarzinom mit Abstand das häufigste Malignom (39%) in der Schwangerschaft, danach folgen das Zervixkarzinom (13%) und das Lymphom (10%). Die Biologie des PABC ist vergleichbar mit dem Mammakarzinom der jungen, nicht schwangeren Frauen (5, 6): 95% der Fälle sind duktal, bei 80% finden sich wenig differenzierte (G3-) Karzinome, und 53% der Fälle sind hormonrezeptornegativ (HR-). Studien zeigen einheitlich keine Verschlechterung im Gesamtüberleben (overall survival; OS) und im rezidivfreien Überleben (DFS) bei rechtzeitig diagnostiziertem und adäquat behandeltem PABC (6, 10). Derzeit ist die prospektive und retrospektive Registerstudie «Breast cancer in pregnancy» (GBG-29/BIG 2-03) offen, die 1500 Patientinnen rekrutieren wird.

Diagnostik

Die Studien zeigen, dass das Mammakarzinom in der Schwangerschaft und Stillzeit meistens um 1 bis 3 Monate verzögert diagnostiziert wird (8). Deshalb gilt die Empfehlung, jede neue Läsion abzuklären, die länger als 2 bis 4 Wochen besteht (2, 3, 7). Der Brustultraschall ist die Diagnostikmethode der Wahl. Die Sensitivität und die Spezifität werden durch

Definition

Das schwangerschaftsassozierte Mammakarzinom (hier abgekürzt als PABC = pregnancy associated breast cancer abgekürzt) ist definiert als Mammakarzinom, das entweder in der Schwangerschaft, bis zu einem Jahr postpartum oder zu jedem Zeitpunkt während der Laktation diagnostiziert wird. In diesem Artikel widmen wir uns ausschliesslich dem Brustkrebs während der Schwangerschaft.

die Schwangerschaft nicht wesentlich beeinflusst. Bei suspektem Befund sollte dieser zeitnah mittels einer Stanzbiopsie abgeklärt und so die Diagnose histologisch gesichert werden. Die beidseitige Mammografie in zwei Ebenen ergänzt die Diagnostik bei hochsuspektem Befund. Die Strahlenbelastung des Fetus liegt bei nur 0,03 µGy und kann durch Anwendung von entsprechendem Bauchschutz noch weiter reduziert werden. Die Sensitivität der Mammografie liegt bei 86% in der Schwangerschaft (9). Ein Mamma-MRI wird in der Schwangerschaft aufgrund von teratogenem plazentagängigem Gadolinium-basiertem Kontrastmittel nicht empfohlen (2, 7). In der Stillzeit darf dieses hingegen auch ohne Verwerfen der Milch angewendet werden.

Die Umgebungsabklärung, falls indiziert, sollte mit Abdomenultraschall, Röntgen der Lunge und ggf. MRI der Wirbelsäule ohne Kontrastmittel (KM) durchgeführt werden (2, 3). Im Falle von dringendem Verdacht auf pulmonale Metastasierung kann ein CT-Thorax (ggf. auch low dose) mit entsprechendem Bauchschutz veranlasst werden. Die Patientin sollte bezüglich der teilweise eingeschränkten Aussagekraft der oben genannten Bildgebung informiert werden. Ein PET-CT oder eine Skelettszintigrafie sollten in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.

Tabelle:

Therapieoptionen und Kontraindikationen je nach Schwangerschafts-trimenon

	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Postpartal
Operation	ja	ja	ja	ja
Chemotherapie	nein	ja	ja	ja
Anti-HER2-gerichtete Therapien	nein	nein	nein	ja
PD1-/PD-L1-Antikörper	nein	nein	nein	ja
Endokrine Therapie	nein	nein	nein	ja
Radiotherapie	nein	nein	nein	ja

Merkmale Diagnostik

- Brustultraschall ist die Methode der Wahl.
- Eine Mammografie in 2 Ebenen gehört zum Standard bei suspektem Befund.
- Eine zeitnahe histologische Abklärung aller suspekten Befunde erfolgt mit Stanzbiopsie.
- Ein Mamma-MRI ist wegen des teratogenen Gadolinium-Kontrastmittels nicht indiziert, ohne Kontrastmittel ist es nur eingeschränkt verwertbar.
- Zum Staging gehören Abdomenultraschall zum Ausschluss von v. a. hepatischer Metastasierung, Röntgen der Lunge und MRI der Wirbelsäule ohne Kontrastmittel. Bei dringendem Verdacht auf pulmonale Metastasierung, falls sich Konsequenzen für die Therapie ergeben, ist ein CT-Thorax mit Bauchschutz möglich.

Therapie

Die Therapie sollte auf den gängigen Leitlinien für nicht schwangere Frauen unter Beachtung der unten erwähnten Aspekte basieren. Die Entscheidungsfindung sollte interdisziplinär, zusammen mit den Geburtshelfern, mit Rücksicht auf die Tumorbiologie, das Schwangerschaftsalter und die Wünsche der Patientin erfolgen.

Im frühen 1. Trimenon stellt sich die Frage nach möglicher Ambivalenz bzw. nach dem Wunsch nach einer Beendigung der Schwangerschaft. Gesamthaft verbessert ein Schwangerschaftsabbruch nicht die Prognose.

Die operative Sanierung ist unabhängig vom Schwangerschaftsalter sicher, einzig das Risiko für einen Abort im 1. Trimenon ist leicht erhöht (1,0–2,0%) (11). Gemäss Nettleton und Kollegen (15) besteht bei einer Therapieverzögerung um einen Monat – je nach Tumoraggressivität – eine Erhöhung des Risikos für eine Streuung in die axillaren Lymphknoten von 0,9 bis 1,8%.

Die Radiotherapie ist erst nach der Geburt erlaubt, die fatale Dosierung für das Ungeborene liegt bei etwa 50 mGy im 1. Trimenon und etwas höher im 2. und 3. Trimenon (13).

Bei den zumeist unter 40-jährigen Patientinnen darf eine genetische Beratung nicht vergessen werden (Tabelle).

Operative Sanierung

Gemäss NCCN-Guidelines (1) wird im 1. Trimenon standardmässig eine Mastektomie empfohlen, da die sonst notwendige Radiotherapie erst mit grosser Verzögerung stattfinden würde. Jedoch besteht gemäss neuen Studien für das 1. Trimenon die Option für eine brusterhaltende Operation (BET), was sich auch in den ESMO-Guidelines widerspiegelt (20). Die Patientinnen müssen über die leicht erhöhte Rate an Lokalrezidiven aufgeklärt werden, aber das OS ist zwischen Mastektomie und BET gleich (18, 19). Das Risiko für ein Lokalrezidiv steigt durch eine Verzögerung der Radiotherapie mit einem relativen Risiko von 1,14 für jeden verschobenen Monat (16). Ein brusterhaltendes Vorgehen ist unproblematisch, wenn adjuvant eine Chemotherapie indiziert werden muss (21).

Im Falle einer notwendigen Mastektomie kann eine gleichzeitige Brustrekonstruktion erfolgen. Eine Expandereinlage ist in der Schwangerschaft sicher und verzögert die Operationsdauer nur unwesentlich (22). Die definitive Brustrekonstruktion sollte erst nach der Schwangerschaft und nach Normalisierung des Brustgewebes durchgeführt werden.

Die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) ist mit Technetium-99m als Radiotracer sowohl für die Mutter als auch für das Kind sicher mit einer Strahlenbelastung von nur 10 bis 100 µGy (12, 14, 17). Die Blaumar-kierung des Sentinel-Lymphknotens ist wegen möglicher allergischer Reaktion nicht indiziert (1, 12).

Merkmale: Therapie

- Eine operative Sanierung ist zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft sicher.
- Eine Mastektomie wäre im 1. Trimenon zu diskutieren, wenn keine adjuvante Chemotherapie indiziert ist.
- Eine sofortige Rekonstruktion mit Expander bei notwendiger Mastektomie ist gut möglich.
- Eine Markierung des Sentinel-Lymphknotens sollte einzig mit Technetium-99m durchgeführt werden.

Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie

Die Chemotherapie darf ab der 14. + 0 Schwangerschaftswoche (SSW) appliziert werden. Anthrazykline (Epirubicin/Doxorubicin), Cyclophosphamid und Paclitaxel sind für die Mutter und das Kind sicher (1, 26), deshalb können die üblichen AC/EC- und Paclitaxel-Regime eingesetzt werden. Die Fehlbildungsrate ist mit derjenigen der Normalbevölkerung vergleichbar. Einzig besteht ein etwas erhöhtes Risiko für Wachstumsretardierung, vorzeitige Kontraktionen und Frühgeburtlichkeit (26). Für die Sicherheit von Carboplatin gibt es noch keine ausreichenden Daten, es geht aber vermehrt auf den Fetus über und sollte in der Schwangerschaft mit Zurückhaltung eingesetzt werden. Man vermutet, dass das Risiko für eine febrile Neutropenie in der Schwangerschaft

durch ein grösseres Verteilungsvolumen und eine bessere glomeruläre Filtrationsrate verringert ist. Damit ist allerdings auch die Exposition gegenüber den gängigen Chemotherapeutika geringer (25). Deshalb gilt die Empfehlung, die Dosierung nicht zu reduzieren bzw. dem aktuellen Gewicht der Schwangeren anzupassen. Es liegen nur wenige Daten für die Anwendung von dose-dense-Regime (23) oder von transplazentar gängigen G-CSF vor (24). Diese waren aber in den kleineren Kohorten in mehreren Studien unter Vorbehalt noch fehlender Langzeitdaten sicher. Eine Empfehlung für die Schwangerschaft besteht jedoch weiterhin nicht (1).

Antiemese

Zur Antiemese bei Chemotherapie-induzierter Nausea/Erbrechen ist die Auswahl der Medikamente etwas eingeschränkt und beinhaltet vor allem Ondansetron, Metoclopramid und Methylprednisolon (nur kurzfristige Anwendung). NK-1-Rezeptor-Antagonisten (Aprepitant und Olanzapin) zeigen zwar ein ermutigendes Sicherheitsprofil, die Daten reichen jedoch noch nicht für die Guidelines (27, 28). Zur Prophylaxe allergischer Reaktionen sind nicht fluorierte Glukokortikoide und H1-Antihistaminika wie beispielsweise Clemastin die Medikamente der ersten Wahl (28). Bei der Wahl des Glukokortikoids muss berücksichtigt werden, dass das üblicherweise angewandte Dexamethason in seiner aktiven Form plazentagängig ist und deshalb nicht angewendet werden sollte. Der Vorzug sollte Methylprednisolon oder Prednisolon gegeben werden, da diese in ihre inaktiven Metaboliten konvertieren und nur in unwesentlicher Menge auf den Fetus übergehen. Die Halbwertszeit ist kürzer, und die möglichen Nebenwirkungen sind geringer. Von einer längeren Anwendung ist allerdings abzuraten.

Weitere Therapien: «Alle verboten!» (7, 3, 26)

Anti-HER2-gerichtete Therapien sind teratogen und während der Schwangerschaft kontraindiziert. Ebenfalls sind endokrine Therapien aufgrund ihrer Teratogenität in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Wegen der noch unzureichenden Datenlage gilt das auch für die neueren CDK4/6-Inhibitoren.

Immunonkologische Therapien (z. B. der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab) sind kontraindiziert, da sich in den bisher durchgeführten Tierversuchen eine erhöhte Rate an Aborten, Frühgeburten und IUFT zeigte. Gleiches gilt für den Einsatz von Bisphosphonaten oder Bevacizumab.

Schwangerschaftsbetreuung

Vor Beginn der Therapie sollte eine Schwangerschaftskontrolle mit einem Schwangerschafts-ultraschall erfolgen. Da die Schwangerschaft als Hochrisikoschwangerschaft einzustufen ist, muss eine

entsprechende engmaschige Betreuung sichergestellt sein. Empfohlen wird ein Ultraschall alle 3 bis 4 Wochen (vor jedem Chemotherapiezyklus), um fetales Wachstum und Fruchtwassermenge im Auge zu behalten.

Je nach Chemotherapeutikum sollte die letzte Chemotherapie 2 bis 3 Wochen vor der Entbindung verabreicht werden (ca. bei 35 SSW). Ziel ist es, eine Frühgeburt zu vermeiden.

Bezüglich Entbindungsmodus wird die Vaginalgeburt bevorzugt, da man anschliessend schnellstmöglich mit der Therapie fortfahren sollte. Bei Sectio caesarea sollte eine 1-wöchige Pause bis zum Beginn des nächsten Zyklus eingelegt werden.

Nach der Entbindung sollte die Plazenta histologisch untersucht werden, da bei fortgeschrittenen Stadien eine plazentare Metastasierung beschrieben ist (29). Das ist jedoch gesamthaft ein sehr seltenes Ereignis.

Stehen weitere systemische Therapien an, was in der Regel der Fall ist, sollte primär abgestellt werden.

Merkpunkte: Schwangerenbetreuung bei PABC

- Eine Interruptio verbessert die Prognose nicht.
- Eine Betreuung als Hochrisikoschwangerschaft erfolgt mit sonografischen Wachstumskontrollen/Doppler alle 4 Wochen.
- Eine Frühgeburt sollte möglichst vermieden werden.
- Eine Vaginalgeburt als Geburtsmodus wird bevorzugt.
- Keine Entbindung im Nadir, der Abstand zur Chemotherapie sollte 2 bis 3 Wochen betragen.
- Abstillen bei weiterer postpartal geplanter adjuvanter Therapie.

Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Die bisherigen Studien zeigen, dass eine Schwangerschaft nach Diagnose des Mammakarzinoms die Prognose nicht verschlechtert. Die neuesten Daten liefert die Metaanalyse von Lambertini (30), die besagt, dass das OS und das DFS durch die nachfolgende Schwangerschaft sogar verbessert werden. Eine ebenfalls 2021 publizierte asiatische Studie von Yang und Kollegen (31) zeigte, dass eine Schwangerschaft weniger als 5 Jahre nach der Erstdiagnose bei HR-positivem Mammakarzinom das DFS verbessert; die Pause der endokrinen Therapie sollte unbedingt jedoch unter 30 Monaten gehalten werden (31). Demnächst werden die Daten der prospektiven POSITIVE-Studie erwartet. Im Rahmen der Studie haben Frauen mit HR-positivem Mammakarzinom die endokrine Therapie für 2 Jahre pausiert, um in diesem Zeitintervall schwanger zu werden. Nach der Schwangerschaft wurde dann die endokrine Therapie für 5 (bis 10) Jahre komplettiert.

Mit den Ergebnissen dieser Studie wird es zukünftig hoffentlich möglich werden, junge Frauen mit Kin-

derwunsch nach einer Brustkrebsdiagnose umfassend und sicher beraten zu können. ■

Dr. med. Inessa Diomande
und
Prof. Dr. med. Cornelia Leo
(Korrespondenzadresse)

Interdisziplinäres Brustzentrum Baden
Departement Frauen und Kinder
Kantonsspital Baden
5404 Baden
E-Mail: cornelia.leo@ksb.ch

Quellen:

- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2020 Breast Version 6) [2020-08-06]. Available from: <http://www.nccn.org>
- Loibl S, von Minckwitz G, et al.: Breast carcinoma during pregnancy. Recommendations from an International Expert Meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–246.
- Seiler S, Loibl S et al.: Das Mammakarzinom in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 2017; 50: 839–844.
- De Haan J et al.: Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018 Mar; 19(3): 337–346.
- Allouch S et al.: Breast cancer during pregnancy: A marked propensity to triple-negative pPhenotype. *Front Oncol* 23 December 2020.
- Shao C, Yu Z, Xiao J et al.: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 10: 746.
- Poggio F et al.: Update on the management of breast cancer during pregnancy. *Cancers* 2020; 12: 3616. doi:10.3390/cancers12123616
- Woo JC, Yu T, Hurd TC.: Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003 Jan; 138(1): 91–98; discussion: p. 99.
- Ahn BY et al.: Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22(5):491–497.
- Amant F von Minckwitz G et al.: Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2532–2539.
- Yu CH et al.: Pregnancy outcomes following nonobstetric surgery during gestation: A nationwide population-based case-control study in Taiwan. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1): 460. doi: 10.1186/s12884-018-2079-4
- Gentilini O et al.: Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1348–1351.
- Mazonakis M, Damilakis J.: Estimation and Reduction of the Radiation Dose to the Fetus From External-Beam Radiotherapy. *Phys Med* 2017; 43: 148–152. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.09.130
- Streffer C et al.: Biological effects after prenatal irradiation (Embryo and Fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003; 33(1-2): 5–206. doi: 10.1016/S0146-6453(03)00021-6
- Nettleton J, Long J, Kuban D et al.: A Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 414–418.
- Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ.: The Relationship Between Waiting Time for Radiotherapy and Clinical Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *Radiother Oncol* 2008; 87(1): 3–16. doi: 10.1016/j.radonc.2007.11.016
- Han SN et al.: Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168(2): 551–557.
- Blundo C et al.: Early breast cancers during pregnancy treated with breast-conserving surgery in the first trimester of gestation: A feasibility study. *Front Oncol* 2021; <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.723693>
- Kuerer HM et al.: Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; Jan; 131(1): 108–110.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
- Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, Azim HA Jr, Amant F.: Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg* 2014; 11(4): 279–284.
- Lohsiriwat V et al.: Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast* 2013; Oct; 22(5): 657–660.
- Cardonick E, Gilmandyar D, Somer, RA: Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1267–1272.
- Berends C et al.: Maternal and Neonatal Outcome after the Use of G-CSF for Cancer Treatment during Pregnancy. *Cancers* 2021; 13: 1214.
- Van Hasselt JG et al.: Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: Pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014; 25: 2059–2065.
- Loibl S, Han SN, von Minckwitz G et al.: Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13(9): 887–896.
- Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M et al.: Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019; 30(10): 1601–1612.
- Zagouri F et al.: Supportive medication in cancer during pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2020; 20: 747.
- Pavlidis N, Pentheroudakis G: Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Cancer and Pregnancy*; Springer Verlag Berlin/Heidelberg. 2008: 183–194.
- Lambertini M et al.: Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3293–3305.
- Yang et al.: The effect of subsequent pregnancy on prognosis in young breast cancer patients (≤ 35 Years Old) according to hormone receptor status. *Cancer Management and Research* 2021; 13: 1505–1515.
- Lambertini M et al.: Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3012–3023.