

# Schwangerschaft & Brustkrebs

*Daphne Gschwantler-Kaulich*



DIE BRUST  
SPEZIALISTINNEN  
DER UNIVERSITÄTS  
FRAUENKLINIK

# Was sind die Fakten?

- Brustkrebs ist „schwangerschaftsassoziert“ wenn während oder innerhalb eines Jahres nach der Geburt diagnostiziert
- In prämenopausalen Frauen ist 1 von 3-4 Brustkrebsfällen schwangerschaftsassoziert
- 3% der Brustkrebsfälle vor dem 50.Lj werden in schwangeren Frauen diagnostiziert
- 10-20% der Brustkrebsfälle vor dem 30.Lj sind schwangerschaftsassoziert
- Inzidenz aufgrund zunehmenden Alters schwangerer Frauen ansteigend (~ 1:3000)
- Brustkrebs ist zweithäufigstes Malignom in der Schwangerschaft (nach Zervixkarzinom)
- Schwangerschaftsassoziertes Mammakarzinom wird oft später diagnostiziert und ist mit schlechter Prognose assoziiert



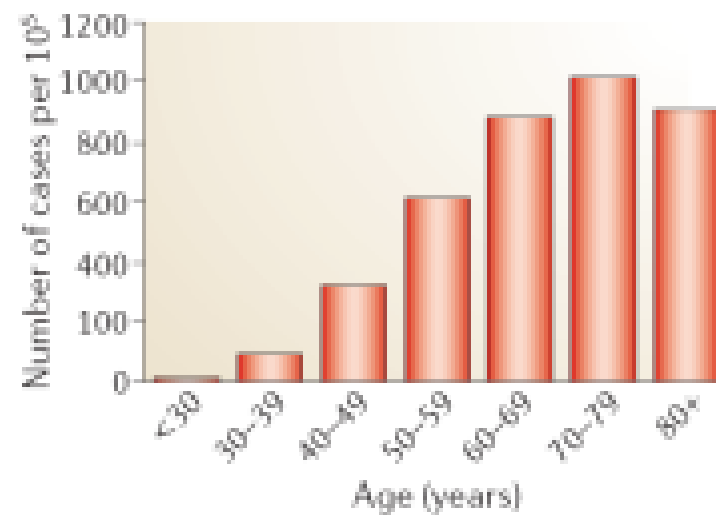
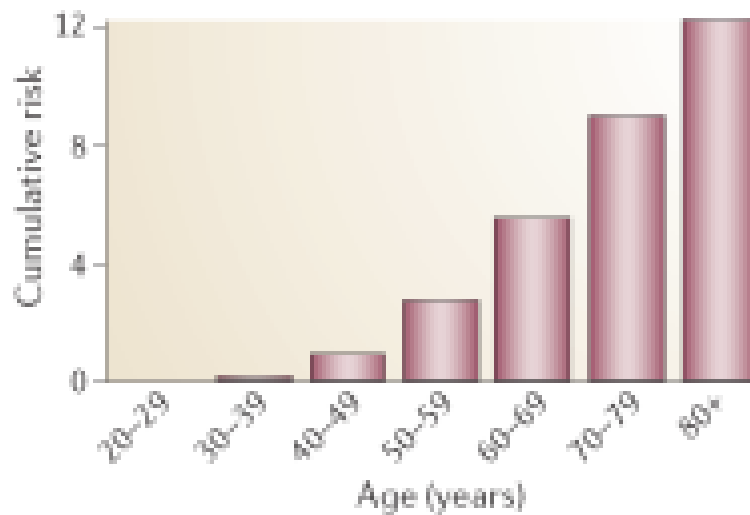
# Schwangerschaft & Brustkrebs

- Risiko
- Diagnose
- Behandlung
- Prognose
- Fertilität



# Brustkrebsrisiko und Alter

- Exponentieller Anstieg des kumulativen Brustkrebsrisikos mit dem Alter
- Steiler Anstieg in der Anzahl der Brustkrebsfälle mit dem Alter (Maximum 70-80 LJ)



# Reproduktion und BC-Risiko

Insgesamt ist Schwangerschaft mit einer Verringerung des Risikos verbunden an Brustkrebs zu erkranken:

- Frühe erste Schwangerschaft (<35 LJ): Risiko ↓
- Multiple Schwangerschaften: Risiko ↓
- Stillen: Risiko ↓

➤ **Schwangerschaft ist gut für die Mutter  
(aus vielen Gründen...)**



# ...oder vielleicht doch nicht?

- Vor dem 40.LJ haben Para ein höheres Brustkrebsrisiko als Nullipara. Erst ab 40.LJ erniedrigt sich ihr Risiko („crossover effect“)

*Janerich Am J Epidem 1982*

- Primipara: wenn <35LJ: Risiko↓ , wenn >35LJ: Risiko ↑

*Rosner JNCI 1996*

- transienter Anstieg des Brustkrebsrisikos in den ersten 3-5 Jahren nach Geburt in jedem Alter

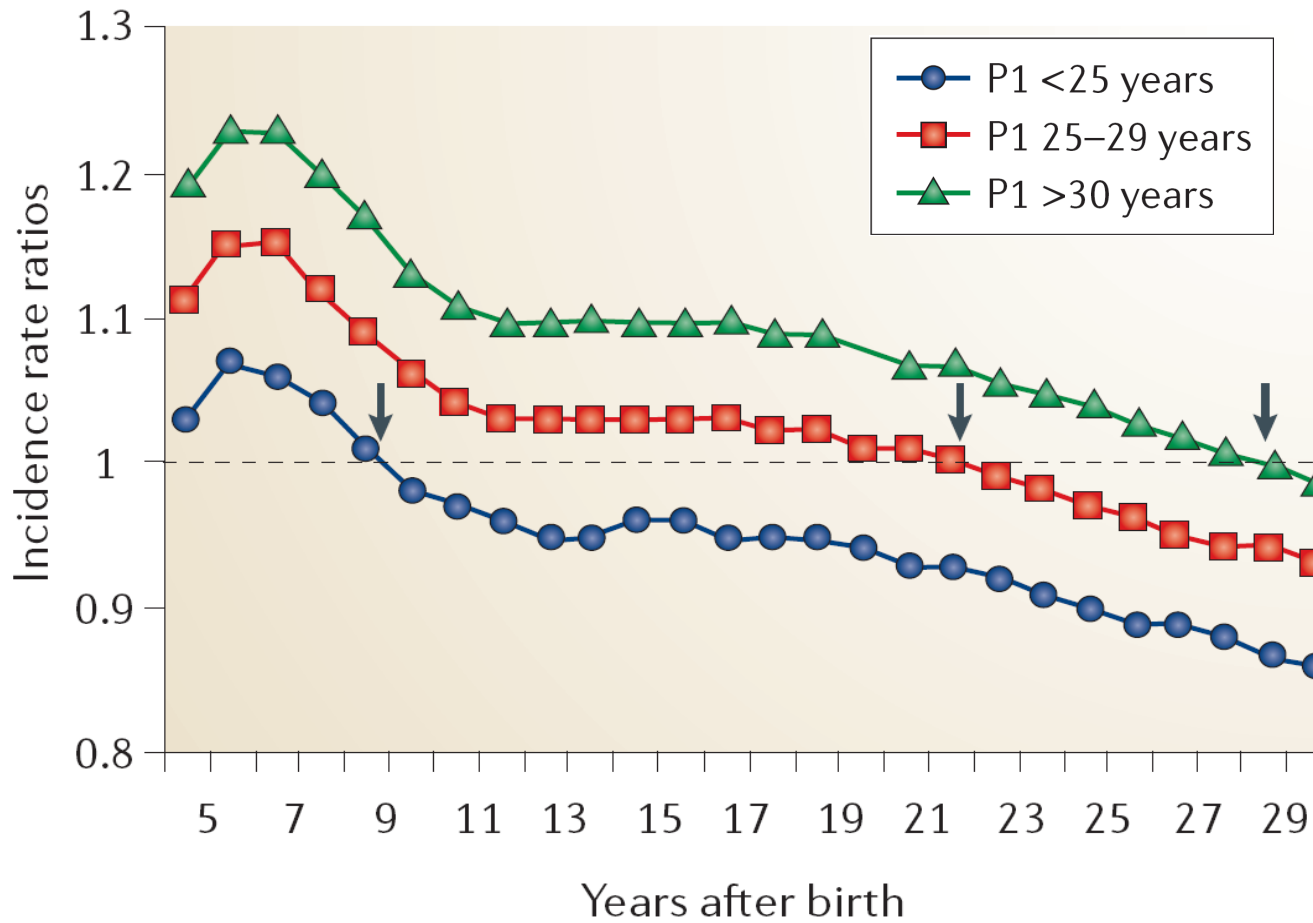
*Albrektsen Br J Cancer 2005*

- Multiparität senkt Brustkrebsrisiko in BRCA1 Mutationsträgerinnen aber erhöht Risiko in BRCA2 Mutationsträgerinnen

- **Der protektive Effekt der Schwangerschaft ist verzögert und inkonsistent**



# Anstieg des Brustkrebsrisikos nach Schwangerschaft

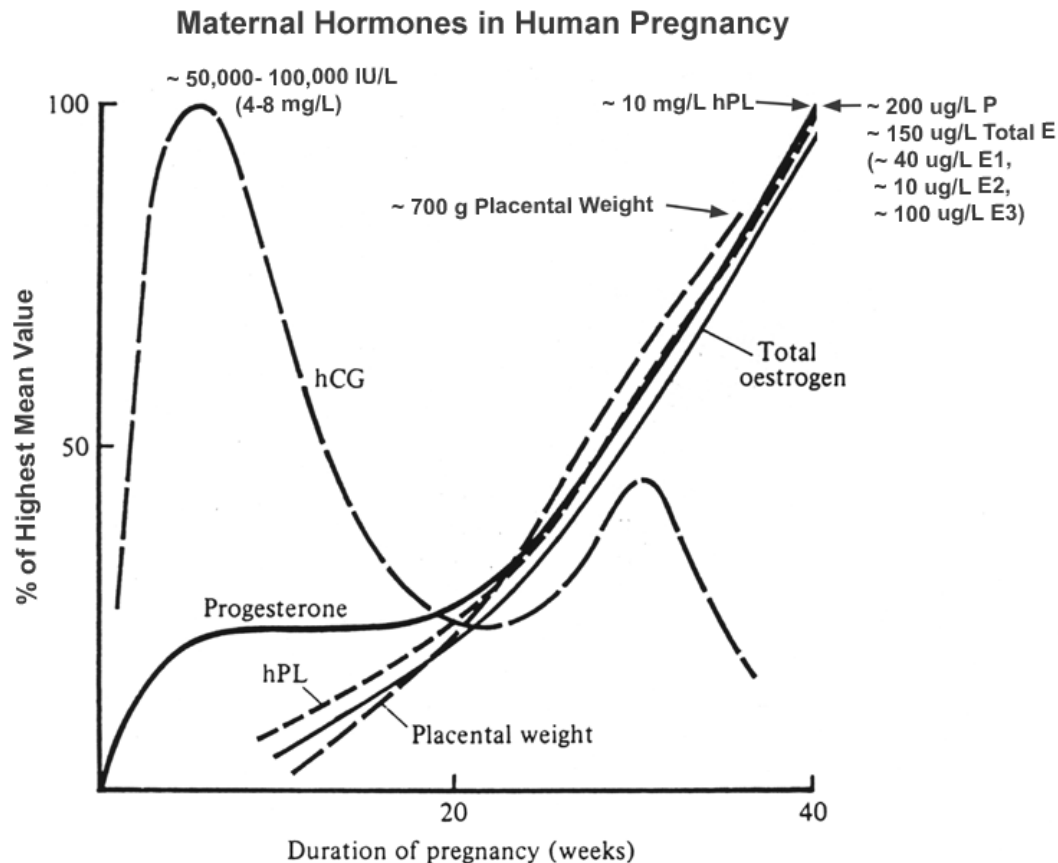


# Hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft

- Kontinuierlich ansteigende Spiegel von Östrogenen, human placental lactogen (hPL) und Progesteron
- Transienter Anstieg von HCG im 1. Trimenon
- Anstieg in wachstumsstimulierenden Zytokinen und Wachstumsfaktoren
- E1-E3 stimulieren ER-medierte Zellfunktion
- Funktion von E4 unbekannt (protektiv?)
- Extensiver Gewebeumbau während und nach der Schwangerschaft („ECM remodeling“) – Ähnlichkeit zur Wundheilung
- Insgesamt wachstumsförderndes lokales and systemisches Environment während und nach der Schwangerschaft



# Hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft



(Modified from Austin & Short (ed) *Reproduction in Mammals, Book III: Hormonal Control of Reproduction*, Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1984.)



# Schwangerschaft & Brustkrebs

- Risiko
- **Diagnose**
- Behandlung
- Prognose
- Fertilität



# Brustkrebsdiagnostik in der Schwangerschaft

- Palpation in Schwangerschaft erschwert (Brustdichte ↑, Brustgröße ↑, Mamillensekretion)

*Scott-Connor Am J Surg 1995*

- Mammographie mit Abdominalschutz kann mit minimalem Risiko durchgeführt werden (2 – 4 mGy pro Untersuchung)

*Nicklas Semin Oncol 2000*

- Aber: Mammogramme sind schwierig zu interpretieren (hohe Brustdichte, niedrige Sensitivität)

*Ishida Jpn J Cancer Res 1992, Liberman Radiology 1994*

- Brustultraschall einfach und sensitiver

*Liberman Radiology 1994, Samuels Can Assoc Radiol J 1998*

- Feinnadelaspiration problematisch: atypische Zytomorphologie während Schwangerschaft / Laktation

*Novotny Acta Cytol 1991, Mitre Acta Cytol 1997*

- Core Biopsy Methode der Wahl (Cave: Milchfistel, Infektion)



# Strahlenexposition und fetale Effekte

Gestationsperiode	Auswirkungen	Geschätzte Schwellwertdosis
Präimplantationsperiode 0-2 Wochen postkonzept. (pc)	Tod oder keine Auswirkung („Alles oder Nichts“)	50 – 100 mGy
Organogenese: 2-8 Wochen pc	Kongenitale Anomalien (Skelett, Augen, Genitale) Wachstumsretardierung	200 mGy
Fetalperiode: 8-15 Wochen pc	Schwere mentale Retardierung (hohes Risiko) Intellektuelles Defizit Mikrozephalie	60 – 310 mGy (25 IQ Punkte pro Gray verloren)
16-25 Wochen pc	Schwere mentale Retardierung (niedriges Risiko)	250 – 280 mGy

Schätzungen basieren auf Tierstudien, epidemiologischen Studien von Atombombenüberlebenden in Japan, und aus medizinischen Gründen bestrahlte Frauen



# Staging in der Schwangerschaft

- **Knochenscan** während der Schwangerschaft problematisch  
Low dose scan scheint sicher: fetale Exposition 0.8 mGy

*Baker Clin Nucl Med 1987*

- **Thoraxröntgen** zum Staging wird als sicher angesehen  
fetale Belastung : 0 - 0.1 mGy

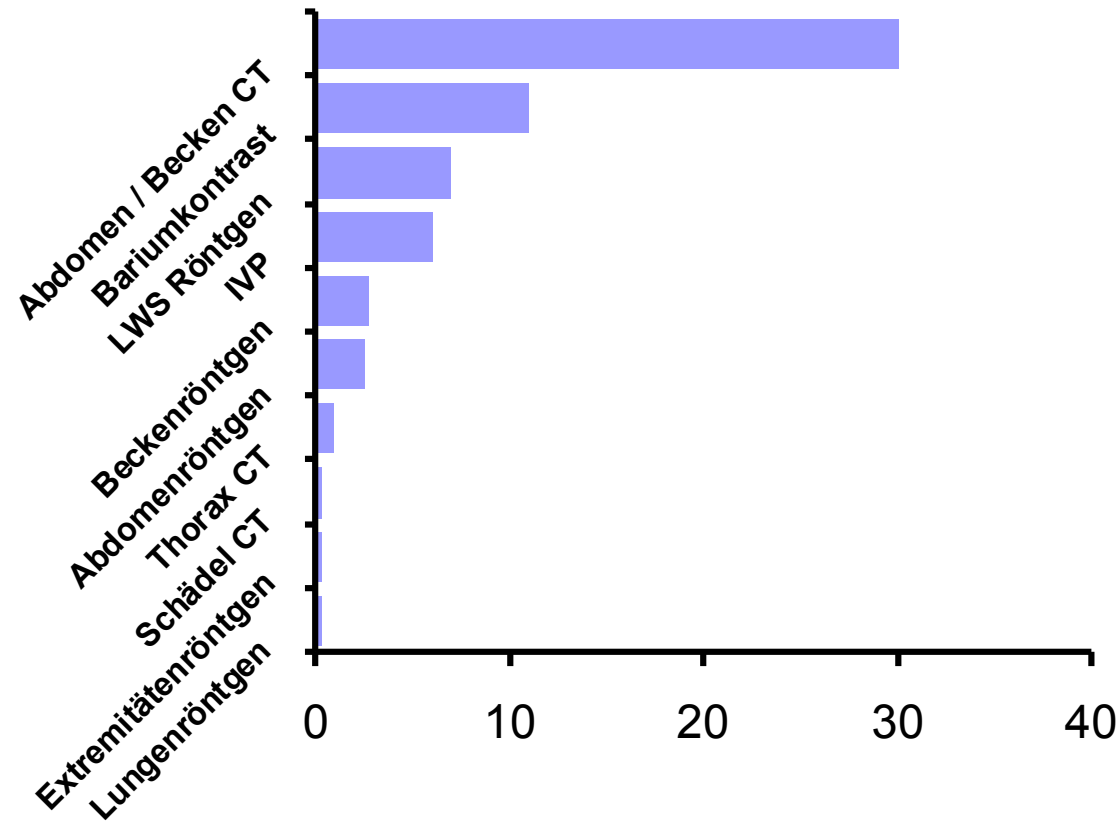
*Pelsang Obstet Gynecol Clin North Am 1998*

- **Leber-US:** Methode der Wahl zum Leberstaging, da keine Strahlenbelastung
- **Abdominal CT:** zum Brustkrebsstaging in der Schwangerschaft nicht empfohlen  
fetale Belastung bis zu 90 mGy
- **MRT:** im 1. Trimenon umstritten, ungenügend Daten zum Staging bei Schwangeren  
Benefit in der Schwangerschaft unklar (Sens vs Spez)  
Gadolinium ist plazentagängig, FDA class C

*DeSantis, Act Obstet Gyn Scand 2007*



# Vom Feten absorbierte Dosis



# Schwangerschaft & Brustkrebs

- Risiko
- Diagnose
- **Behandlung**
- Prognose
- Fertilität



# Brustkrebstherapie in der Schwangerschaft

- **Operation**

- Wie bei nicht graviden Frauen
- Risiko Spontanabort / und vorzeitige Wehen (RR 1.6-2)
- Ablatio macht postoperative Irradiatio unnötig. Alternativ Irrad postpartal
- Bei größeren Tumoren PST und OP postpartal
- Wenn OP postpartal, dann häufig nach Sectio in SSW 34-37
- Radioaktiver Sentinel wahrscheinlich sicher
- Isosulfanblau nicht empfohlen (FDA Class C, Anaphylaxie)

- **Strahlentherapie**

- Kontraindiziert (Teratogenität, Induktion von pädiatrischen Tumoren beschrieben), postpartal möglich



# Brustkrebstherapie in der Schwangerschaft

- **Chemotherapie**

- Fast alle Cx sind placentagängig und gelangen zu Fetus
- Risiko von kongenitalen Malformationen und Aborten abhängig von Gestationsalter und Chemotherapie
- Cx erhöht Frühgeburtsrisiko
- Methotrexat kontraindiziert (abortierend, Malformationen); Anthrazykline häufig verwendet (FEC-Schema), weniger Erfahrung mit Taxanen
- Wahrscheinlich keine Langzeitschäden für Kinder
- Cx im 1. Trimenon vermutlich problematisch (Malformationen)

- **Endokrine Therapie**

- Aromataseinhibitoren: kontraindiziert
- Tamoxifen: Datenlage unklar, Malformationen beschrieben



# Fetales Outcome und Anthrazyklintherapie

Fetal outcome	Period of pregnancy		
	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
Normal	20 (71%)	84 (76%)	19 (63%)
Death	1 (4%)	9 (8%)	5 (17%)
Malformations	3 (11%)	2 (2%)	0
Spontaneous abortion	2 (7%)	1 (1%)	1 (3%)
Prematurity	0	9 (8%)	1 (3%)
Cardiac toxicity	0	2 (2%)	1 (3%)
Bone marrow depletion	1 (4%)	3 (3%)	3 (10%)
Total	27	110	30



# Schwangerschaft & Brustkrebs

- Risiko
- Diagnose
- Behandlung
- **Prognose**
- Fertilität



# Prognose bei PABC

Wenn risikokorrigiert: wahrscheinlich keine schlechtere Prognose bei PABC, jedoch:

Geringes Überleben von Patientinnen die innerhalb des letzten Jahres entbunden haben:

	Diagnosis within 24 months after birth	Diagnosis between 25-48 months after birth	Diagnosis >48 months after birth	Age-matched nulliparous women
15-year survival	18%	51%	60%	81%

Mögliche Erklärungen:

*Whiteman Obstet Gyn 2004*

- Verspätete Diagnose (erhöhte Brustdichte)
- Proliferationsstimulation durch Schwangerschaftshormone (Östrogene, Progesteron, IGF-1)
- Typischerweise PgR negativer / p53-positiver Phenotyp
- **Aber: keine der Hypothesen erklärt schlüssig die erhöhte Mortalität von schwangerschaftsassoziertem Brustkrebs**



# Schwangerschaft & Brustkrebs

- Risiko
- Diagnose
- Behandlung
- Prognose
- **Fertilität**



# Schwangerschaft nach BC: Risiko?

- Schwangerschaft nach Brustkrebs deutlich seltener
    - Bei Frauen <35: ausgetragene Schwangerschaft in 8%
    - Höhere Rate an Spontanaborten (bis zu 25%)
    - Ursachen unklar (Hormonprofil?, systemische Therapie?)
  - Theoretisch erhöhtes Risiko
    - Schwangerschafts-assoziierte Östrogene ↑
    - besonders bei ER+/PgR+ Konstellation
  - Klinische Daten (9 Studien, insgesamt 1000 Pat): kein Überlebensnachteil
    - In 2 Studien sogar positiver Effekt „Healthy mother bias?“
- Del Mastro et al. Cancer Treat Rev, 2006*
- Ideales Intervall zwischen Therapie und nachfolgender Konzeption: unbekannt



# Systemische Therapie und Fertilität

- Cx-induzierte Amenorrhoe ist abhängig von:
  - Regime (6xCMF: 20-75%; 6xFAC: 51%; 6xTAC: 61%; 4xAC→4xT: 15%)
  - Alter
  - Individuellen Faktoren

*Fornier Cancer 2005*

- Tamoxifen: erhöht Risiko für vorzeitige Menopause nur gering (Frauen >45 LJ um 10%)

*Bines et al JCO 1996*

- GnRH Therapie: neuerliche Menstruation innerhalb von 1 Jahr bei Frauen <40 LJ: 90%; bei Frauen >40 LJ: 70%

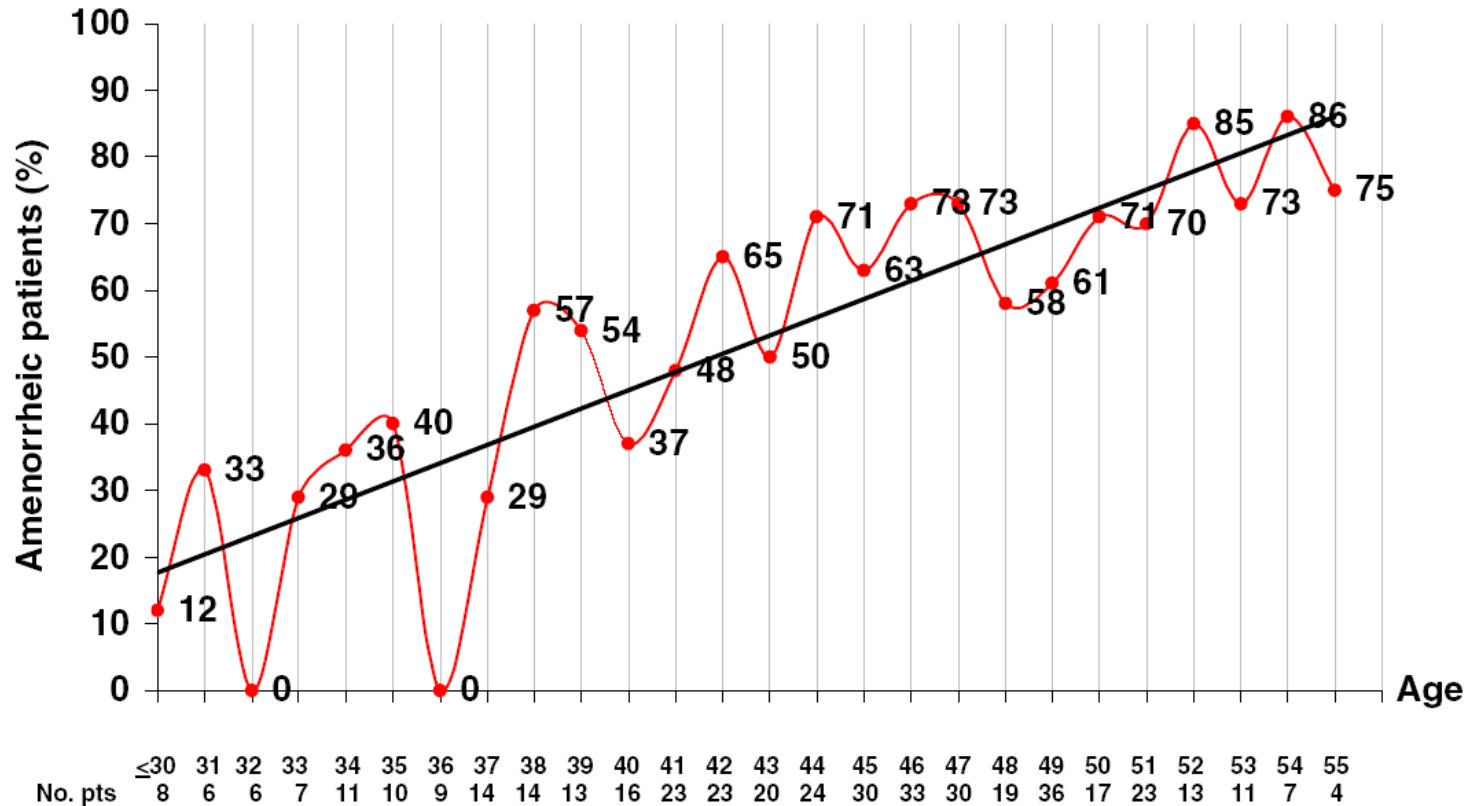
*Jonat JCO 2002*

- Cave: Menstruation ≠ Fertilität
  - Anti-Muellerian Hormone (AMH) besser zur Beurteilung der ovariellen Reserve bei Brustkrebspatientinnen geeignet

*Bath Hum Reprod 2003*



# Chemotherapieinduzierte Amenorrhoe



# Brustkrebs & Schwangerschaft, Zusammenfassung

- Schwangerschafts-assoziiertes Brustkrebsrisiko nimmt zu
- Effekt von Schwangerschaft auf Brustkrebsrisiko ist dual und altersabhängig
- Diagnose und Staging problematisch, Krebs wird oft spät erkannt
- Operation und Chemotherapie in Schwangerschaft möglich, Therapie muss individuell geplant werden
- Chemotherapieinduzierte Amenorrhoe reduziert Fertilität
- Schwangerschaft nach Brustkrebs nicht riskant
- optimaler Zeitpunkt unklar

