

Mammakarzinom und Schwangerschaft

In den letzten Jahren ist das Durchschnittsalter der Frauen in der Schweiz bei der ersten Geburt stetig angestiegen. Damit nimmt auch die Anzahl der Patientinnen mit einem Mammakarzinom zu, deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist. Die Therapie eines Mammakarzinoms in der Schwangerschaft stellt eine Herausforderung für alle beteiligten Disziplinen dar. Aber auch Frauen, die nach einem Mammakarzinom noch eine Schwangerschaft anstreben, benötigen eine spezifische Beratung.

Mammakarzinom während der Schwangerschaft

Die meisten Studien untersuchen das schwangerschafts-assoziierte Mammakarzinom. Unter diesem Begriff werden alle Karzinome zusammengefasst, die während der Schwangerschaft und in den 12 Monaten nach der Geburt diagnostiziert werden.

Eine Analyse der schwedischen Krebs- und Geburtenregister schätzt die Inzidenz des schwangerschafts-assoziierten Mammakarzinoms auf 28/100.000 Geburten (Andersson, TM et al.; *Obstet. Gynecol.* 2009; 114:568–72). Der grösste Teil wird postpartal diagnostiziert. Das Mammakarzinom ist mit dem Melanom das am häufigsten diagnostizierte Malignom während der Schwangerschaft und postpartal.

Es handelt sich zum Glück aktuell noch um ein seltenes Ereignis. Die gleichen schwedischen Autoren fanden allerdings einen deutlichen Anstieg der Inzidenz in den letzten 20 Jahren, so dass wir in Zukunft sicherlich häufiger mit diesem Problem konfrontiert sein werden.

Immer noch kommt es häufig zu einer Verzögerung der Diagnostik bei der Abklärung von Palpationsbefunden in der Schwangerschaft. Methode der Wahl ist sicherlich die Mammasonographie (Abb. 1A, 1B) mit einer sehr guten Sensitivität und ohne Strahlenbelastung. Aber auch eine Mammographie kann durchgeführt werden, z.B. zum Ausschluss kontralateraler Herdbefunde (Abb. 2). Die

Strahlendosis liegt mit durchschnittlich $0.004\mu\text{Gy}$ weit unter der für den Foetus schädlichen Dosis. Über die Verwendung des MRIs zur Mammadiagnostik in der

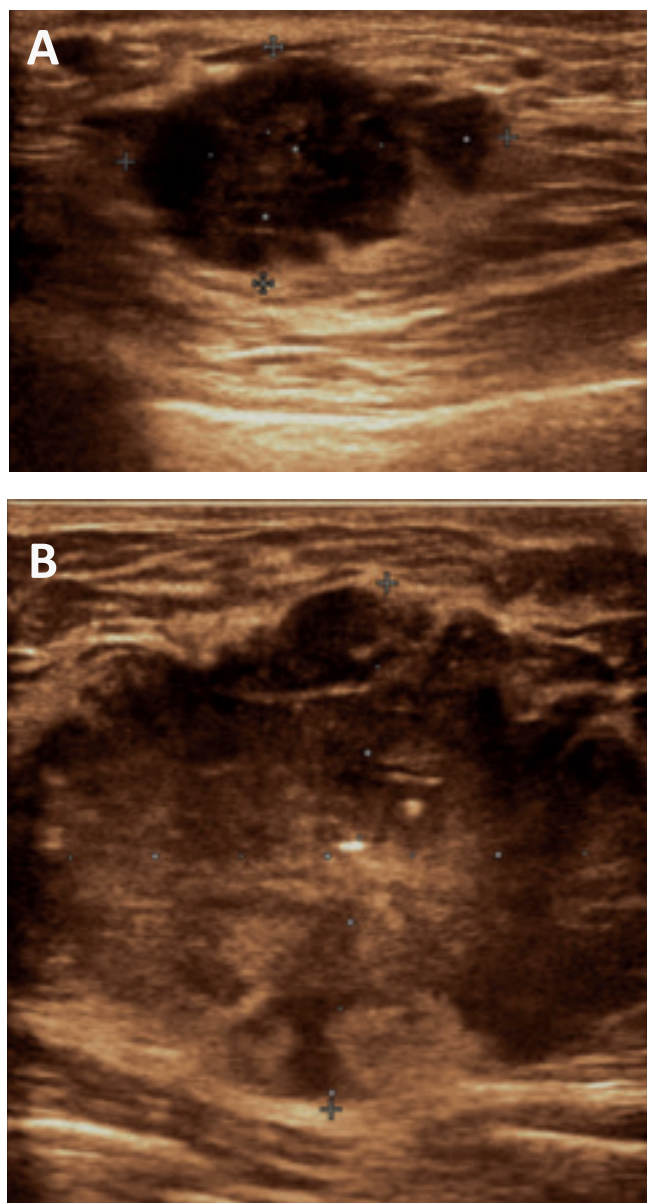


Abb 1A und 1B. Multizentrisches Mammakarzinom in der 14. SSW

Tab. 1. Wichtigste Studien bei welchen Frauen mit einem Mammakarzinom und einer Chemotherapie während der Schwangerschaft eingeschlossen wurden

Autoren	Studiendesign	N	Chemotherapie	Fehlbildungen	Follow-up
Berry 1999	Prospektiv	24	FAC	0	–
Ring 2005	Retrospektiv	28	16 AC/EC 12 CMF	0	–
Hahn 2006	Prospektiv	57	FAC	5 (3.2%)	2–157 Mon.
Cardonick 2010	Retro-/Prospektiv	104	74 AC/EC 17 FAC/FEC 11 TAC	4 (3.8%)	42 Mon.
Loibl 2012	Retro-/Prospektiv	197	178 Anthrazykline 15 CMF 14 Taxane	8 (4.1%)	Teilweise

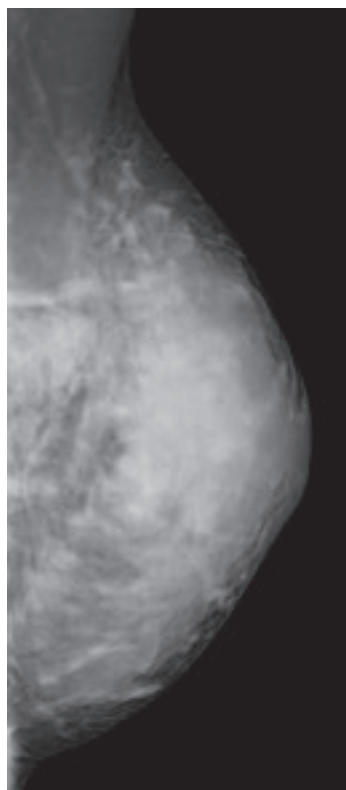


Abb. 2. Mammographie:
ACR Typ d, BIRADS 0 bds.

Schwangerschaft gibt es nur wenige Daten, so dass keine Angaben zu Sensitivität und Spezifität gemacht werden können. Ausserdem ist das Kontrastmittel Gadolinium plazentagängig, und in Tierversuchen wurde ein teratogener Effekt nachgewiesen. Grundsätzlich sollte jeder sonographische Herdbefund, der nicht eindeutig einer Zyste entspricht, weiter abgeklärt und gegebenenfalls biopsiert werden. Komplikationen wie Milchfisteln, die in vereinzelten Fallberichten beschrieben werden, sind äusserst selten.

Die histologischen Eigenschaften des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms entsprechen den bekannten Tumoreigenschaften, die sich häufig bei jungen Frauen finden lassen, das heisst ein überwiegender Anteil wenig differenzierter hormonrezeptor und HER-2 negativer Tumoren mit hoher Proliferationsfraktion.

Therapie

Die chirurgische Therapie unterscheidet sich kaum von dem Vorgehen bei nicht schwangeren Patientinnen. Die

Tab. 2. Empfehlungen des internationalen Konsensusmeetings

- Gabe ab dem 2. Trimenon möglich
- Chemotherapie der Wahl: AC oder EC gefolgt von Paclitaxel
- Dosis-Intensivierung möglich
- Dosierung nach aktuellem Gewicht
- Intervall von 3 Wochen zwischen letzter Chemotherapie und Geburt

Auswahl des Operationsverfahrens (Ablatio vs. BET) sollte nach den üblichen Kriterien getroffen werden. Trotz der bekannten Hypervaskularisation der Mammae in Schwangerschaft und Stillzeit werden in der Literatur nicht mehr perioperative Komplikationen beschrieben. Je nach Schwangerschaftsalter kann eine fetale Überwachung während der Operation diskutiert werden. Die Durchführung der Sentinellymphonodektomie bei schwangeren Patientinnen wurde bezüglich Strahlenbelastung und Durchführbarkeit lange Zeit kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten zeigen, dass die Strahlendosis im Bereich des Uterus bei ca. 1.1 μ Gy liegt und damit unter dem schädlichen Schwellenwert (0.5Gy) (Spanheimer P.M. et al.; Ann. Surg. Oncol. 2009; 16:1143–1147). Die Sentinelmarkierung mittels Patent- oder Methylenblau ist kontraindiziert. Ein teratogener Effekt kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Annahme beruht jedoch auf Daten aus den 80er Jahren, als Methylenblau zu diagnostischen Zwecken intraamnial injiziert wurde und in der Folge vermehrt intestinale Atresien beschrieben wurden. Bei intratumoraler Injektion ist die Dosis, die vom Foetus absorbiert wird, aber sehr gering und es gibt auch einige Fälle, in denen eine Sentinelmarkierung mit Blau trotz Schwangerschaft ohne Probleme durchgeführt wurde. Allerdings treten in ca. 2% der Fälle allergische Reaktionen auf.

2014 publizierte Gropper eine Serie von 25 schwangeren Patientinnen, bei denen komplikationslos eine Sentinellymphonodektomie durchgeführt wurde (davon 7 mit Blaumarkierung). Es kam zu 25 Lebendgeburten mit nur

einer Fehlbildung (eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte bei einer Patientin mit weiteren Risikofaktoren) (Gropper A.B. et al., Ann. Surg. Oncol. 2014; 21:2506–2511).

Die meisten Patientinnen mit einem schwangerschafts-assoziiertem Mammakarzinom benötigen aufgrund des Risikoprofils und der Tumoreigenschaften eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Studien, in die Frauen mit einem Mammakarzinom und einer Chemotherapie während der Schwangerschaft eingeschlossen wurden.

Insgesamt gibt es eine gute Datenlage bezüglich des Einsatzes von Anthrazyklinen während der Schwangerschaft. Weniger Evidenz ist zu den Taxanen verfügbar. Eine Review von Zagouri von 2013 hat die Daten von insgesamt 16 Studien mit 50 Schwangeren untersucht, die Taxane erhalten haben (Zagouri F., et al.; Clin. Breast Cancer 2013; 13:16–23). Die häufigsten Komplikationen waren ein Oligo-/Anhydramnion (16.6%) und intrauterine Wachstumsretardierungen (12.5%). Fehlbildungen traten bei 2 Kindern auf, und nach 16 Monaten waren 90% der Kinder gesund.

Tabelle 2 zeigt die aktuellen Empfehlungen zur Chemotherapie beim Mammakarzinom in der Schwangerschaft. (Loibl S., et al. JAMA Oncol. 2015; 1:1145–1153).

Die Gabe von Trastuzumab in der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Die häufigste Komplikation ist ein reversibles Oligohydramnion, da Trastuzumab Rezeptoren im Bereich der fetalen Nieren blockiert. Interessanterweise scheint eine Gabe im 1. Trimenon weniger Komplikationen zu verursachen, da der aktive transplazentare Transport erst ab dem 2. Trimenon möglich ist. Eine Gabe im ersten Trimenon könnte also gegebenenfalls im Einzelfall diskutiert werden.

Die adjuvante antihormonelle Therapie mit Tamoxifen ist aufgrund des teratogenen Effekts klar kontraindiziert (Abb. 3).



Abb. 3. Genitale Malformation nach Einnahme von Tamoxifen bis zur 20. SSW (Tewari, Lancet 1997)

Die Radiatio in der Schwangerschaft hat je nach Schwangerschaftsalter unterschiedliche Folgen: Von der Letalität in der perikonzeptionellen Phase, über neurologische Schäden während der Organogenese bis hin zur Wachstumsretardierung in späterem Schwangerschaftsalter. Sollte eine Radiotherapie unabdingbar sein, so muss bei der Planung unbedingt der Höhenstand und die Lage des Foeten mit beachtet werden. Es können spezielle Bleibarrieren zum Schutz des Uterus hergestellt werden. Eine Anwendung im ersten Trimenon, wenn der Uterus noch im kleinen Becken liegt, ermöglicht eine bessere Abschirmung und erscheint risikoärmer.

Prognose

Seit den 90er Jahren gab es insgesamt 16 Studien, die die Prognose von Patientinnen mit einem schwangerschaftsassozierten Mammakarzinom untersucht haben. Davon zeigten 10 Studien keinen Unterschied im krankheitsfreien und/oder Gesamtüberleben und 6 fanden eine schlechtere Prognose. Allerdings handelt es sich um sehr

Kernaussagen

- Die Inzidenz des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms steigt.
- Die Therapie sollte sich möglichst eng an den Empfehlungen für nicht schwangere Frauen orientieren.
- Eine enge multidisziplinäre Zusammenarbeit ist unabdingbar.
- Patientinnen mit Kinderwunsch nach einem Mammakarzinom sollten möglichst zeitnah einem Spezialisten zugewiesen und detailliert informiert werden.

heterogene Studienpopulationen. Eine der neuesten und grössten Studien aus Belgien von Amant und Kollegen publizierte das Outcome von 311 Patientinnen mit einem schwangerschaftsassoziertem Mammakarzinom im Vergleich zu 865 nicht schwangeren Patientinnen. Nach Korrektur bezüglich Alter, Tumorbiologie und Therapie fand sich kein Unterschied im rezidivfreien und im Gesamtüberleben (Amant F., et al.; J. Clin. Oncol. 2013; 31: 2532–2539).

Geburtshilfliche Aspekte

In einer multizentrischen Studie von Loibl von 2012 zeigten sich mehr Frühgeburtsbestrebungen bei Patientinnen, die in der Schwangerschaft eine Chemotherapie erhalten hatten (6% vs. 2%) (Loibl S., et al., Lancet Oncol. 2012; 13:887–896). Ausserdem hatten diese Kinder ein niedrigeres Geburtsgewicht. Deshalb werden regelmässige Sonographien mit Biometrie (3-wöchentlich) empfohlen. Auffällig war ausserdem, dass 50% der Patientinnen vor der 37. SSW entbunden wurden. 90% der Frühgeburten waren iatrogen verursacht. Gleichzeitig waren die meisten peripartalen Komplikationen auf die Frühgeburtlichkeit zurückzuführen. Die Autoren betonen deshalb, dass –

wenn immer möglich – eine Geburt am Termin angestrebt werden sollte. Die Wahl des Geburtsmodus kann nach den üblichen geburtshilflichen Kriterien erfolgen. Aufgrund von Fallbeschreibungen von plazentarer Metastasierung sollte die Plazenta immer postpartal histologisch untersucht werden.

Schwangerschaft nach einem Mammakarzinom

In einer kürzlich veröffentlichten Studie befragten die Autoren Frauen zwischen 18 und 45 Jahren mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom zu ihrer Familienplanung (Goldfarb S.B., et al., *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23:1530–1536). Es zeigte sich, dass bei 50% die Familienplanung noch nicht abgeschlossen war. Allerdings hatten nur 9% Informationen über Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion erhalten. Dies wiegt umso schwerer, wenn man weiss, dass sowohl die Chemotherapie als auch die antihormonelle Therapie entscheidende Auswirkungen auf die Fertilität haben. Bei bis zu 40% der Frauen zeigt sich eine chemoinduzierte Amenorrhoe (abhängig vom Alter und Behandlungsregime) und auch das AMH fällt während der Therapie bis unter die Nachweisgrenze. Die verschiedenen Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion beinhalten GnRH Analoga und die Kryokonservation von Ovarialgewebe oder Oozyten. Unbedingt berücksichtigt werden muss dabei die Prognose der Patientin und die mutmassliche Auswirkung der geplanten Therapie auf die Ovarialreserve.

Trotz der physiologischen Hormonveränderungen scheint eine Schwangerschaft nach einem Mammakarzinom die Prognose nicht zu verschlechtern. Dies wird zum grossen Teil auf den „healthy-mother-effect“ zurückgeführt. Damit wird die Tatsache bezeichnet, dass nur Patientinnen eine Schwangerschaft anstreben, denen es einermassen gut geht.

Welches Intervall zwischen einem Mammakarzinom und einer Schwangerschaft eingehalten werden sollte, ist ungeklärt. Die Patientin sollte individuell je nach Tumorbiologie und Prognose beraten werden. Eine französische Arbeitsgruppe hat in 2015 einen Algorithmus vorgeschlagen (Margulies A.L. et al.; *Bull. Cancer* 2015; 102:463–9). Nach einem Carcinoma in situ erscheint ein Intervall von 12–18 Monaten ausreichend. Bei hormonrezeptor negativen Karzinomen sollten je nach Prognose 2–3 Jahre abgewartet werden. Bei den hormonrezeptor positiven Karzinomen kann eine Unterbrechung der antihormonellen Therapie nach 3 Jahren diskutiert werden. Allerdings gibt es dazu kaum Daten, worüber die Patientin unbedingt informiert werden müssen.

Zum Stillen nach einem Mammakarzinom gibt es nur wenige Studien. Ein grosser Teil der Patientinnen berichtet über eine zu geringe Milchproduktion. Die Prognose scheint zwar nicht beeinflusst zu werden, aber es kann gegebenenfalls sinnvoll sein die Stilldauer einzuschränken, um eine gute Beurteilbarkeit in der Bildgebung im Rahmen der Tumornachsorge sicherzustellen.