

16 Udredning og behandling af brystkræft i forbindelse med graviditet

16.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre en optimal udredning og behandling til kvinder, der får påvist brystkræft i forbindelse med en graviditet.

Metode

Retningslinier udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinier har været vejledende.

Anbefalinger

Anbefalingerne afhænger af, om kvinder ønsker at gennemføre graviditeten, og af gestationsalderen på tidspunktet for diagnosen af brystkræft.

Diagnostik og kirurgi

- Tumorer, der påvises i brystet under graviditet, bør vurderes klinisk og evt. udredes vha. ultralydsscanning og biopsi.
- Patienter, der ønsker abort, anbefales kirurgisk-, medicinsk- og strålebehandling i henhold til DBCG's generelle retningslinier.
- Den kirurgiske behandling af brystkræft hos gravide patienter bør som hovedregel følge DBCG's generelle kirurgiske retningslinier.

Strålebehandling

- Strålebehandling frarådes under graviditet, men anbefales i henhold DBCG's retningslinier efter afslutning af graviditeten.
- Amning frarådes, hvis strålebehandling er indiceret.

Kemoterapi

- Kemoterapi bør ikke gives under 1. trimester, men bør, hvis indiceret, gives i 2. og 3. trimester, så snart operationssåret er helet.
- DBCG's retningslinier for anbefaling af kemoterapi efterfølges, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnostetidspunktet.
- Anthracyclinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid og epirubicin (EC) anbefales som standard til patienter, der får påvist brystkræft under en graviditet, når kemoterapi er indiceret.
- Taxan baseret kemoterapi bør så vidt muligt undgås under graviditet, men bør, hvis indiceret, gives hvis indiceret efter afsluttet graviditet.
- Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 til 8 serier, når behandlingen (f.eks. EC efterfulgt af docetaxel) administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.
- Amning frarådes under kemoterapi.

Endokrin terapi

- Tamoxifen bør ikke gives under graviditet; men bør, hvis indiceret, gives efter afsluttet graviditet til patienter med hormonreceptor positive tumorer.

- DBCG's retningslinier vedrørende tamoxifen efterfølges, fraset tidspunktet for starten af behandlingen, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnosetidspunktet.

Anti-HER2 terapi

- Trastuzumab bør ikke gives under graviditet; men bør, hvis indiceret, gives efter afsluttet graviditet til patienter med HER2 positive tumorer.

Graviditet efter behandling for brystkræft

- Graviditet efter endt behandling for brystkræft påvirker ikke patientens prognose.

16.2 Indledning

De fleste undersøgelser af brystkræft, diagnosticeret hos gravide kvinder, bygger på små patientserier, med deraf følgende usikkerhed omkring resultater og konklusioner. Litteraturen på området er gennemgået af Petrek (1). De gravide patienter med brystkræft har generelt mere fremskreden sygdom på diagnosetidspunktet. Dette tilskrives en betydelig diagnostisk forsinkelse hos de gravide, fordi almindelige graviditetsrelaterede ændringer i mamma maskerer de voksende tumorer (2). Det kan dog også skyldes en vækstinduktion, udløst af de fysiologiske ændringer i forbindelse med en graviditet. Alderen ved første graviditet er stigende, og samtidig er incidensen af brystkræft stigende i den fertile alder. Det må derfor forventes, at andelen af patienter, der får påvist brystkræft under en graviditet, også er stigende. Den tilgængelige viden om behandlingens betydning for både mor og barn er yderst begrænset. Kvinden bør informeres om de forskellige behandlingsmuligheder, under hensyn til om graviditeten gennemføres eller afbrydes.

16.3 Diagnostik og kirurgi

- **Tumorer, der påvises i brystet under graviditet, bør vurderes klinisk og evt. udredes vha. ultralydsscanning og biopsi.**
- **Patienter, der ønsker abort, anbefales kirurgisk-, medicinsk- og strålebehandling i henhold til DBCG's generelle retningslinier.**
- **Den kirurgiske behandling af brystkræft hos gravide patienter bør som hovedregel følge DBCG's generelle kirurgiske retningslinier.**

Oftest er det patienten selv, der påviser en tumor i brystet under graviditeten. Jf. to mindre patientserier er en uøm tumor det første tegn på brystkræft hos 80 – 95% af de gravide kvinder (1, 3). En case-kontrol undersøgelse har vist, at sensitiviteten af mammografi er reduceret til 68% under graviditet, medens sensitiviteten af ultralydsundersøgelse er bevaret (93%) (4). Mammografi er således mindre velegnet under en graviditet, men er ikke kontraindiceret, da stråledosis til fosteret er under 01 cGy.

Generelt skal den gravide kvinde med brystkræft behandles efter de gældende kirurgiske retningslinjer. Det vil sige, at den kirurgiske behandling afhænger af sygdomsstadium og kvindes præferencer. Som det fremgår andetsteds, er strålebehandling dog kontraindiceret, hvorfor dette må tages i betragtning, hvis der vælges brystbevarende behandling.

Der foreligger ikke i litteraturen valide undersøgelser omkring brugen af sentinel node diagnostik hos gravide. På grund af denne manglende viden har sentinel node teknikken i

henhold til DBCG's retningslinjer indtil nu været kontraindiceret. Beregninger af den strålemængde, et foster udsættes for ved sentinel node diagnostik, har vist at dette problem er negligereabelt (5). En undersøgelse af stråledosis målt på kirurgens finger og mave har ligeledes vist, at strålingsmængden er så beskeden, at gravide kvinder gerne må have omgang med brystkræftpatienter, der modtager sentinel node diagnostik (personlig meddelelse, endnu ikke publiceret). Brugen af sentinel node under graviditeten betragtes indtil videre som uafklaret, og den enkelte patient bør vejledes i lyset heraf.

16.4 Strålebehandling

- **Strålebehandling frarådes under graviditet, men anbefales i henhold DBCG's retningslinier efter afslutning af graviditeten.**
- **Amning frarådes, hvis strålebehandling er indiceret.**

Gravide kvinder ekskluderes fra kliniske undersøgelser, og selv i retrospektive opgørelser er antallet af patienter for lille til, at der kan drages valide konklusioner. Behandlingen af gravide kvinder med brystkræft baseres derfor alene på generalisering af evidens fra undersøgelser hos ikke-gravide brystkræftpatienter.

Risikoen for kræft i barnealderen forøges ifølge kohorteundersøgelser ved eksposition for ioniserende stråling in utero i forbindelse med diagnostiske procedurer (6; 7). En tilsvarende effekt er observeret hos overlevende efter atombomber, og har ført til generel anbefaling af, at in utero eksposition for ioniserende stråling bør undgås (8). Det er derimod uafklaret, om in utero eksposition for ioniserende stråling også øger risikoen for kræft i voksenalderen (9). Strålebehandling bør derfor udsættes til efter fødslen.

Hos en gravid kvinde fører strålebehandling af mamma i 1. trimester til, at fosteret får en dosis på mellem 0,04 og 0,15 Gy mod cirka 2 Gy i slutningen af graviditeten. Hovedbidraget kommer som spredt stråling via moderens væv, medens kun et meget lille bidrag kommer direkte fra acceleratoren (10). Der er publiceret flere kasuistikker, omhandlende normale børn født af mødre, der har modtaget strålebehandling. Risikoen for kræft er dog forøget med 6,57 årlige tilfælde for hver 0,01 Gy givet til 10.000 børn (11), og strålebehandling bør derfor undgås under graviditet.

Fissurer og infektion ses ofte i forbindelse med amning, ligesom brystets form og størrelse ændres under amning. Laktationen tilrådes derfor afbrudt med medicinsk behandling umiddelbart efter fødslen hos patienter, der skal i strålebehandling.

16.5 Kemoterapi

- **Kemoterapi bør ikke gives under 1. trimester, men bør, hvis indiceret, gives i 2. og 3. trimester, så snart operationssåret er helet.**
- **DBCG's retningslinier for anbefaling af kemoterapi efterfølges, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnosetidspunktet.**
- **Anthracyclinbaseret kemoterapi f.eks. cyklofosamid og epirubicin (EC) anbefales som standard til patienter, der får påvist brystkræft under en graviditet, når kemoterapi er indiceret.**
- **Taxan baseret kemoterapi bør så vidt muligt undgås under graviditet, men bør, hvis indiceret, gives hvis indiceret efter afsluttet graviditet.**

- **Den anbefalede varighed af kemoterapien er 6 til 8 serier, når behandlingen (f.eks. EC efterfulgt af docetaxel) administreres intravenøst med 3 ugers intervaller.**
- **Amning frarådes under kemoterapi.**

For den medicinske behandling gælder i lighed med strålebehandling, at der ikke er gennemført kliniske undersøgelser, og behandlingsprincipperne baseres derfor alene på indirekte evidens. Alle former for cytotoxisk terapi, der anvendes ved brystkræft, har en teratogen effekt. Den teratogene effekt er dog hovedsagelig begrænset til 1. trimester, medens risikoen tilsyneladende er meget begrænset i 2. og 3. trimester. En gennemgang af 210 indberetninger til National Cancer Institute viste, at der var fødselsdefekter hos 52 af børnene, og alle fraset to var hos børn af mødre, der havde fået kemoterapi i 1. trimester af graviditeten (12). Tilsvarende har Doll rapporteret, at risikoen for malformationer falder fra 16% ved kemoterapi i 1. trimester til 1,3% ved kemoterapi senere i graviditeten (13).

Der er kun publiceret én prospektiv patientserie, som omfatter 24 gravide brystkræft patienter, der modtog adjuverende kemoterapi med cyklofosamid, doxorubicin og fluorouracil i 2. eller 3. trimester (14). Ingen af børnene havde fødselsdefekter, og komplikationerne omfattede tidlig fødsel (3 patienter), forbigående høj Apgar score (2 børn), lav fødselsvægt (1 barn), hyalin membran sygdom (1 barn) og forbigående leukocytose (1 barn).

Der er publiceret 15 rapporter hvor paclitaxel eller docetaxel er givet til gravide i 2. eller 3. trimester (15). Et foster havde hydrocephalus allerede før start af docetaxel, og ingen af de øvrige børn havde fødselsdefekter.

Metotrexat medfører en risiko for såvel abort som fødselsdefekter og er derfor kontraindiceret under graviditet (12; 16). Tilsvarende er ikke observeret for fluorouracil. Der er kun en enkelt kasuistik, hvor et normalt barn er født efter behandling af moderen med et taxoid i 3. trimester. Flere kemoterapeutika udskilles i modermælken, og amning bør undlades under kemoterapi.

Langtidseffekten af kemoterapi i fostertilværelsen er ukendt. En lille retrospektiv opgørelse har ikke vist nogen påvirkning på barnets udvikling og vækst, men tillader ikke definitive konklusioner (17).

16.6 Endokrin terapi

- **Tamoxifen bør ikke gives under graviditet; men bør, hvis indiceret, gives efter afsluttet graviditet til patienter med hormonreceptor positive tumorer.**
- **DBCG's retningslinier vedrørende tamoxifen efterfølges, fraset tidspunktet for starten af behandlingen, uafhængigt af om patienten er gravid på diagnosetidspunktet.**

Der er kasuistiske meddelelser om medfødte misdannelser efter brug af tamoxifen under graviditet (18; 19). Langtidseffekten af eksposition for tamoxifen in utero er ukendt, men eksposition for diethylstilbestrol har medført en øget risiko for gynækologisk cancer. Den

ringe viden og store usikkerhed bør føre til, at behandling med tamoxifen udskydes til efter graviditetens afslutning. I praksis er dette ikke noget problem, idet patienterne i 2. og 3. trimester modtager kemoterapi, og behandling med tamoxifen anbefales generelt udskudt til efter afsluttet kemoterapi. Betydningen af brug af tamoxifen under amning er ukendt.

16.7 Anti-HER2 terapi

- **Trastuzumab bør ikke gives under graviditet; men bør, hvis indiceret, gives efter afsluttet graviditet til patienter med HER2 positive tumorer.**

Administrasjon af trastuzumab og lapatinib er rapporteret hos henholdsvis 7 og 1 gravid patient (20). Patienten der blev behandlet med lapatinib havde en ukompliceret graviditet og fødte et normal barn. Tre af de 7 patienter der fik trastuzumab havde for lidt forstervand i graviditeten, men de 7 børn blev alle født uden fosterskader. Der er ingen langtidsopfølgning.

16.8 Graviditet efter behandling for brystkræft

- **Graviditet efter endt behandling for brystkræft påvirker ikke patientens prognose.**

Den generelle udsættelse af tidspunktet for graviditet blandt kvinder i den vestlige verden har medført, at stadigt flere kvinder, der er blevet behandlet for brystkræft, søger rådgivning vedrørende gennemførelse af et svangerskab. Gennemførelse af et svangerskab, med deraf følgende voldsom østrogenpåvirkning efter endt behandling for brystkræft, kunne teoretisk set være risikabelt. De fleste studier, vedrørende kvinder, der har gennemført graviditet efter behandling for brystkræft, er baseret på små patientserier. Alle studier viser, at graviditet efter behandling for brystkræft ikke har en negativ indflydelse på prognosen. Tre nyere og større case-kontrol designede studier bekræfter, at graviditet efter endt behandling ikke påvirker prognosen (21 - 23). Dette bekræftes ligeledes i en dansk populationsbaseret undersøgelse (24, 25). Man kan derfor ikke ubetinget fraråde brystkræftpatienter til at blive gravide. Man må dog erkende, at kvinder, der er behandlet for brystkræft, har en betydelig overdødelighed, og dette må tages i betragtning, når et par, der planlægger en graviditet, skal rådgives (26).

Referencer

1. Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. Monogr Natl Cancer Inst 1994; 16: 113-121.
2. Lambe M, Ekbo A. Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy? BMJ 1995; 311: 1607-8.
3. Ribiero GG, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Br J Surg 1986; 73: 607.
4. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of a case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res 1992; 83: 1143-9.
5. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol 2000; 27(6): 623-32.
6. Stewart A, Web J, Giles D, Hewitt D. Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. Lancet 1956; 2: 447.
7. Harvery EB, Boice JD, Honeyman M, Fannery JT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. N Engl J Med 1985; 312: 541.
8. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 1997; 70: 130.

9. Boice JD, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999; 59(4): 227-33.
10. National Council on Radiation Protection and Measurements. Report no. 39. Basic radiation protection criteria. Washington: US Government Printing Office 1971.
11. Greskovich JF, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27(6): 633-45.
12. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. *Drug therapy in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
13. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16(5): 337-46.
14. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standard protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-61.
15. Mir O, Berveiller P, Rpoert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008; 19: 607-613.
16. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy during pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74(2): 207-20.
17. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Huntingt)* 2001; 15(1): 39-46.
18. Cullins SL, Prijian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271(24): 1905-6.
19. Tewari K, Bonebraker RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350: 183.
20. Pant S, Landon MB, Farrar W, Shapiro CL. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1567-1569.
21. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 818-23.
22. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG et al. Pregnancy after Breast Carcinoma. *Cancer* 1999; 85:2424-2432.
23. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1671-5.
24. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350(9074): 319-22.
25. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after breast cancer – A population based study of behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008; 47:545-549.
26. Petrek JA, Moore A. Breast cancer treatment in pregnant or postpartum women and subsequent pregnancy in breast cancer survivors: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 691-701.