

# Mammakarzinom der jungen Frau

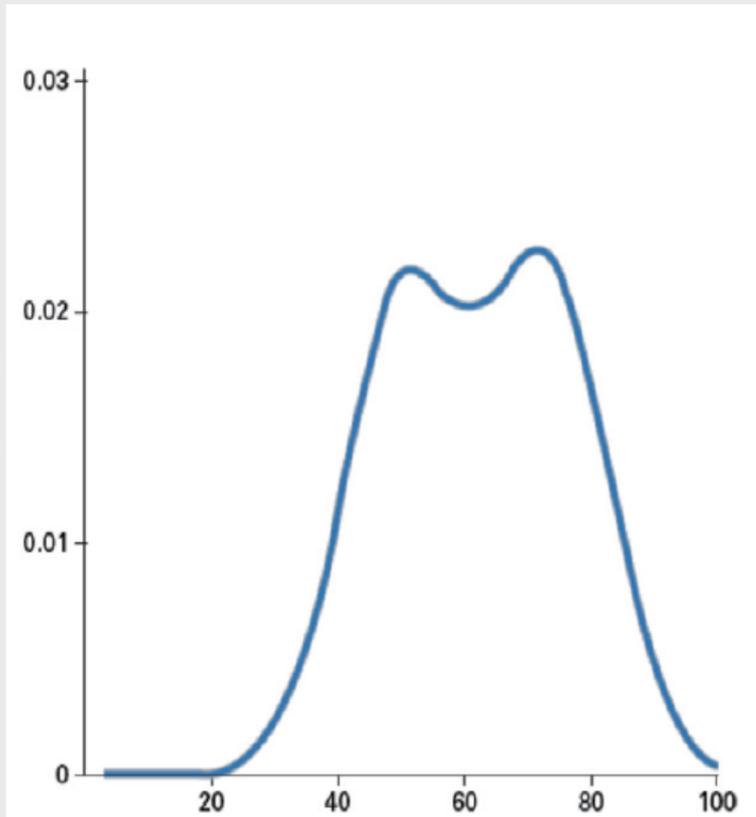
## -Diagnostik, Therapie, Fertilität und Schwangerschaft

**Dr. Nikola Bangemann**

Chefärztin für Senologie und  
gynäkoonkologische Systemtherapie



# Mammakarzinom der jungen Frau - Ist das nicht eine Rarität ?



Alter bei Diagnosestellung (Jahre)

Die Zahl junger  
Brustkrebspatientinnen  
nimmt zu, derzeit:

< 40 Jahre 6-7%

< 35 Jahre 3%

< 30 Jahre 1%

**In Deutschland: etwa 7000 Frauen mit Brustkrebs sind jünger als 45J**

**In unserem Zentrum: 15%!!!**

# Verbreitete Meinungen



- Je jünger die Frau, desto schlechter die Prognose
- Es handelt sich immer um erblichen Brustkrebs
- Die Brust muss entfernt werden
- Eine Chemotherapie ist bei Frauen unter 35LJ immer indiziert
- Die Patientin kann- und darf nicht mehr schwanger werden
- Eine alleinige antihormonelle Therapie verschlechtert die Prognose
- Die antihormonelle Therapie muss mit Ovarieller Suppression kombiniert werden

**Eine humangenetische Beratung und ggf Testung kann relevant für die Behandlung sein und sollte frühzeitig angeboten werden**



## Wie ist

### “Brustkrebs der jungen Frau“ definiert?

- Fertiles Alter ?

- Menopause ?

**In den meisten  
Veröffentlichungen  
< 40 LJ**

- < 50 LJ ?

- < 40 LJ?

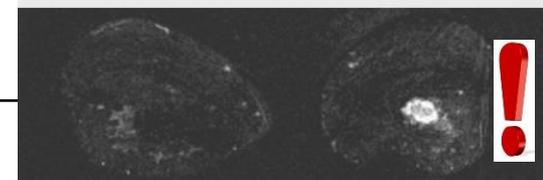
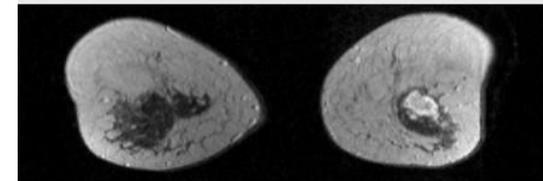
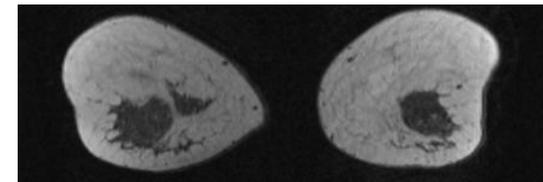
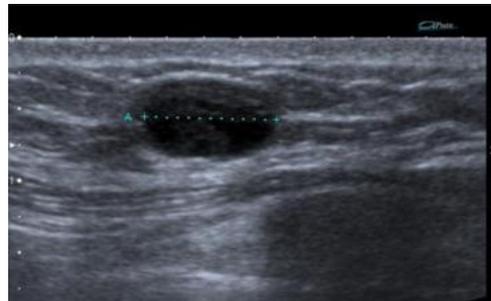
- < 35LJ ?

- .....nach Jahren oder “biologischen“ Alter?



# Mammakarzinom: welche Probleme bringt das junge Alter für die Diagnostik mit sich ?

- Aussage der Mammographie bei dichter Drüse fraglich  
➡ Kein reguläres Screening
- Arzt: „Was nicht sein soll, kann nicht sein...“
- MRT für alle?!  
Problem Überdiagnostik
- Brustultraschall ?



Im Zweifel bei Tastbefund/ unklarer Sonographie:  
Stanzbiopsie, besonders bei  
familiärer Belastung oder unklarer Anamnese!!



# Jung Erkrankte haben eine schlechtere Prognose, als später Erkrankte.

## Wie relevant ist das Faktum „Alter“ ?



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

### Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO
➤ Tumorgroße	1a	A	++
➤ Lymphknotenstatus	1a	A	++
➤ Vorliegen von Fernmetastasen	1a	B	++
➤ Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++
➤ Grading (Elston & Ellis)	2a	B	++
➤ Alter	2a	B	++
➤ Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße	2b	B	+



# Ist die schlechtere Prognose junger Patientinnen bedingt durch das Alter oder das Tumorstadium?!

Variable	Grömnitz </= 40 LJ	DMP/Ovis Mittleres A. 58,8 LJ
ER/PR neg	↑ 39,8%	18,1%
T1	48,6% ↓	53,8%
T2	↑ 53,8%	33,9%
N0	53,8% ↓	65,8%
G3	↑ 46%	29%
TNBC	↑ 24%	19,6%
Chemo	93,3%	58,4%
Mastektomie bei T1,2	45,8%	29,1%

**Fakt:** Jung Erkrankte haben im Durchschnitt größere Tumore, eine schlechte Differenzierung, sind seltener N0 oder ER/ PR pos, - dafür aber häufiger triple negativ. Und fast alle bekommen Chemotherapie ☐



# Ist die Prognose von allen jungen Frauen mit N1 schlecht?

ABCSG12 Trial:

Gut ¼ der Pat. < 40 LJ

Fast 1/3 der Pat. N1

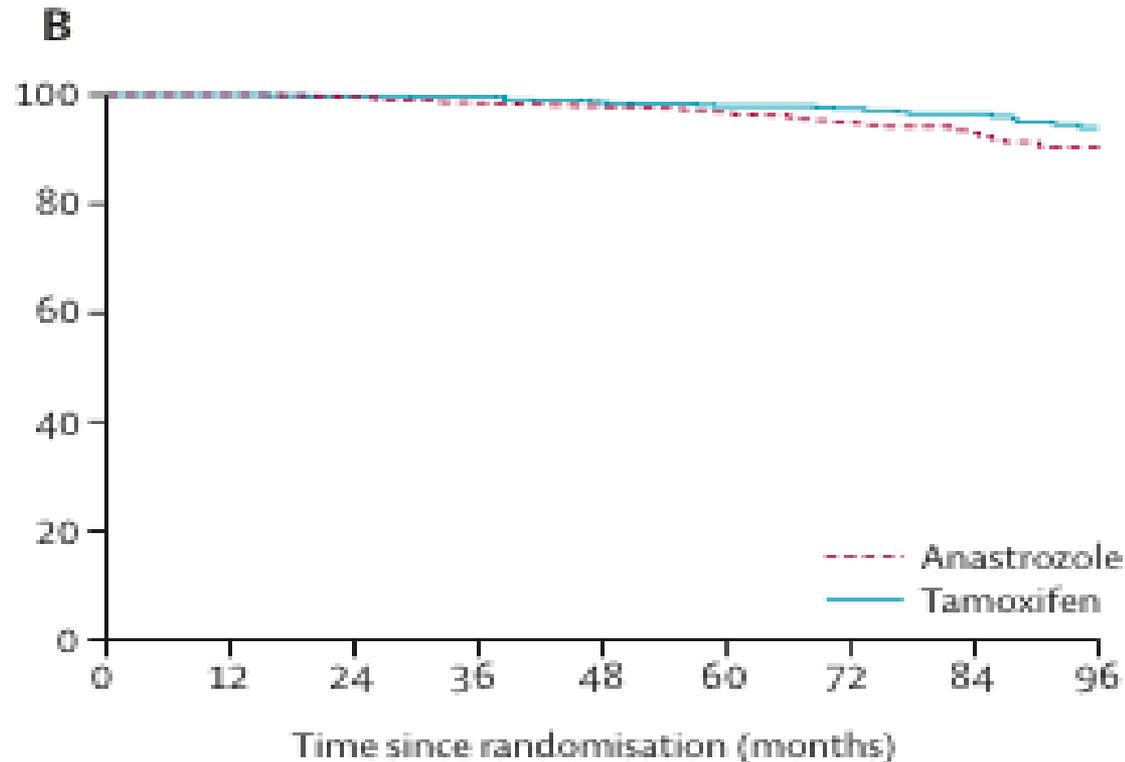
< 10% Chemo erhalten

	Tamoxifen alone (N=450)	Tamoxifen and zoledronic acid (N=450)	Anastrozole alone (N=453)	Anastrozole and zoledronic acid (N=450)
<b>Age</b>				
Median (years)	45 (27-56)	45 (27-54)	44 (25-58)	44 (28-56)
≤40 years	101 (22%)	84 (19%)	112 (25%)	116 (26%)
>40 years	349 (78%)	366 (81%)	341 (75%)	334 (74%)
<b>Cancer stage</b>				
T1	341 (76%)	339 (75%)	352 (78%)	343 (76%)
≥T2	98 (22%)	97 (22%)	93 (21%)	98 (22%)
Missing	11 (2%)	14 (3%)	8 (2%)	9 (2%)
<b>Nodal status</b>				
Negative	305 (68%)	298 (66%)	304 (67%)	304 (68%)
Positive	134 (30%)	138 (31%)	141 (31%)	137 (30%)
Missing	11 (2%)	14 (3%)	8 (2%)	9 (2%)
<b>Histological grading</b>				
1-2	346 (77%)	347 (77%)	347 (77%)	341 (76%)
3	85 (19%)	85 (19%)	89 (20%)	93 (21%)
Missing	19 (4%)	18 (4%)	17 (4%)	16 (4%)
<b>Oestrogen receptor*</b>				
Negative	16 (4%)	20 (4%)	14 (3%)	17 (4%)
+	50 (11%)	62 (14%)	54 (12%)	57 (13%)
++	169 (38%)	151 (34%)	170 (38%)	155 (34%)
+++	204 (45%)	203 (45%)	207 (46%)	212 (47%)
Missing	11 (2%)	14 (3%)	8 (2%)	9 (2%)
<b>Progesterone receptor*</b>				
Negative	40 (9%)	32 (7%)	35 (8%)	36 (8%)
+	54 (12%)	66 (15%)	59 (13%)	59 (13%)
++	160 (36%)	142 (32%)	149 (33%)	131 (29%)
+++	185 (41%)	196 (44%)	201 (44%)	215 (48%)
Missing	11 (2%)	14 (3%)	9 (2%)	9 (2%)
<b>Preoperative chemotherapy</b>				
No	379 (84%)	382 (85%)	389 (86%)	386 (86%)
Yes	25 (6%)	23 (5%)	23 (5%)	26 (6%)
Missing	46 (10%)	45 (10%)	41 (9%)	38 (8%)



# Fakt:

Die Prognose von JUNGEN Frauen ist **NICHT** grundsätzlich schlecht, auch nicht bei N1



## ABCSG 12

Von 1803 prämenopausalen ER positiven Frauen haben unter endokriner Therapie nach 96 Monaten **> 92%** krankheitsfrei überlebt

### Patients at risk

Anastrozole	903	872	863	817	681	496	367	243	98
Tamoxifen	900	860	850	817	685	499	365	243	109



Ist das Alter bei Ersterkrankung *unabhängig* von dem  
Tumorcharakter  
ein **prädiktiver Faktor** für die  
Indikation zur Chemotherapie ?



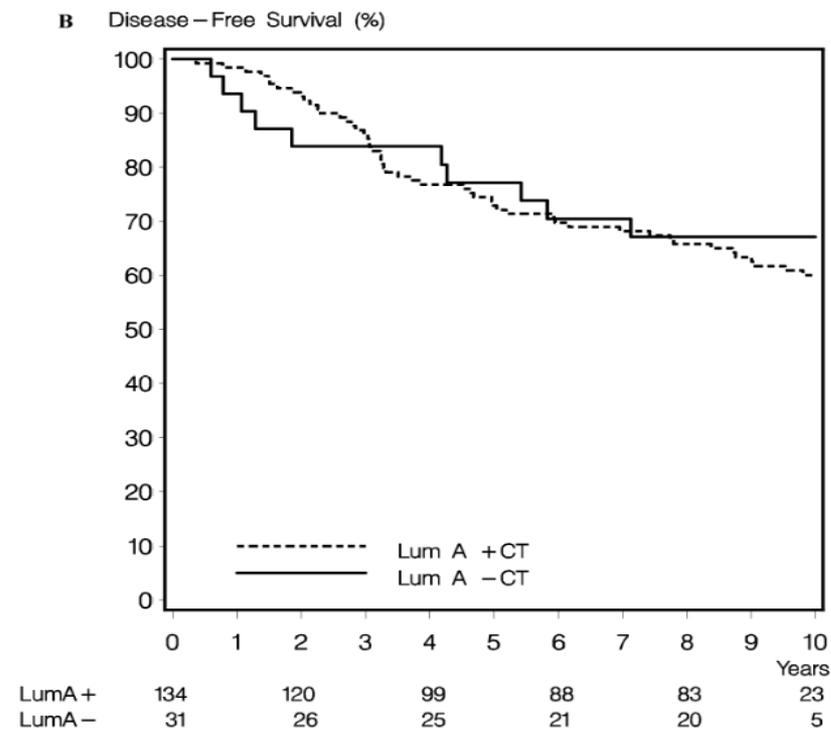
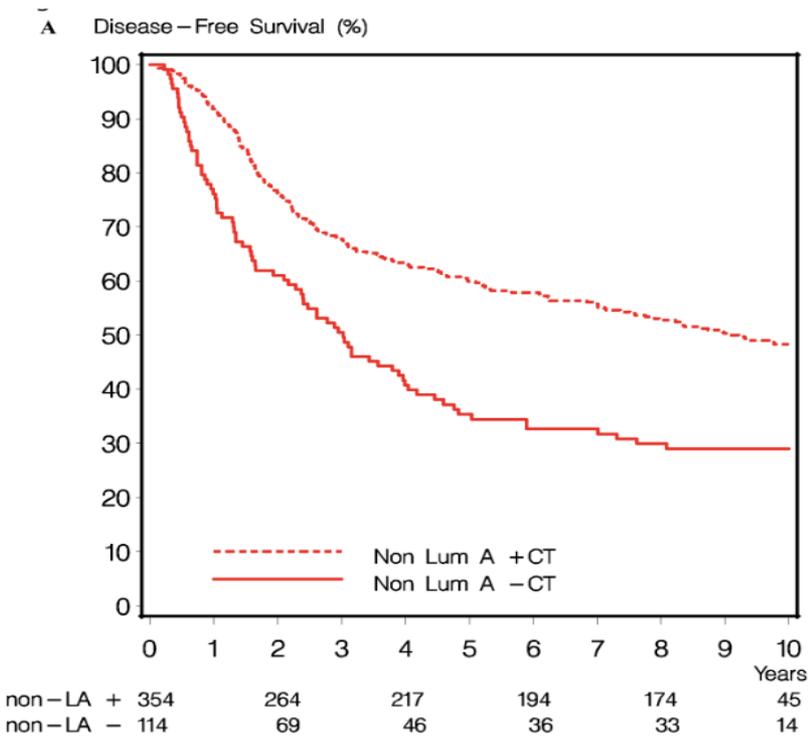


**St. Gallen:**  
**Das Alter ist *unabhängig* von dem Tumorcharakter**  
**ein **prädiktiver Faktor** für die**  
**Indikation zur Chemotherapie bei N1**



Dann müssten  
alle junge  
Frauen von  
Chemo  
profitieren

# High risk premenopausal luminal A breast cancer patients derive **no benefit** from adjuvant Chemotherapie



Ergebnisse aus der DBCG77B Studie, TO Nielsen et al.

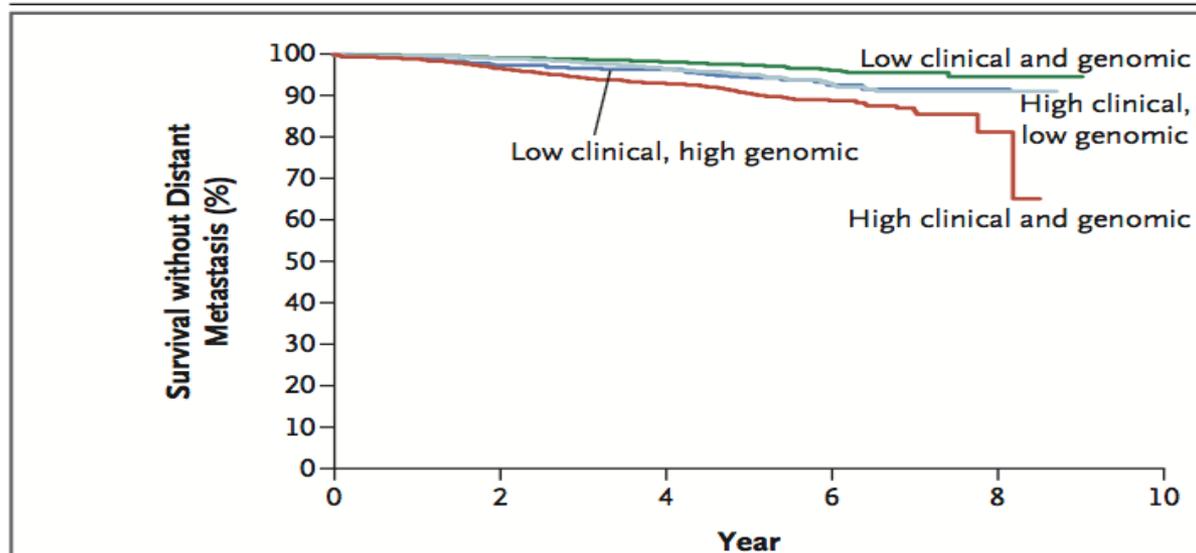
# Tumorgenetische Studien zur Prädiktion einer Chemotherapieindikation bei HER2 neg. HR pos. jungen Patientinnen - eine Lösung ?!

- Die Altersgruppe von Frauen < 40 LJ ist in der Regel **nur klein**
- **aber :**

1/3 der Patientinnen aus den Studienkollektiven ist bei Diagnose < 50LJ,  
bzw. prämenopausal gewesen



# Chemotherapieeffekt bei hohem klinischen Risiko, niedrigem tumorgenetischen Risiko: Beispiel Mindact trial



**34% < 34 LJ**  
**N = 3200**

### No. at Risk

Low clinical and genomic risk	2745	2628	2331	735	33
Low clinical, high genomic risk	592	550	484	136	2
High clinical, low genomic risk	1550	1457	1317	311	9
High clinical and genomic risk	1806	1689	1462	395	11

**Figure 3. Survival without Distant Metastasis in the Four Risk Groups.**

The analysis includes all enrolled patients, and the risk groups are based on corrected risk. The time-to-event curves were estimated by means of the Kaplan–Meier method.



# Daten aus tumorgenetischen Prädiktionsstudien: Tailor X , Mindact, Palm 50.....

Durch die Analyse der Tumorgenetik kann einem erheblichen Teil der Frauen mit „clinical high risk“ die Chemotherapie erspart werden.

Nach Daten des „Mindact-trials“ und auch der „Tailor X“ profitieren Frauen mit einem genomischen „low risk“ nicht von einer Chemotherapie

Bei intermediären Risiko haben Frauen < 50 LJ einen gewissen Benefit von der Chemotherapie gezeigt. Möglicherweise liegt das an der therapiebedingten ovariellen Suppression

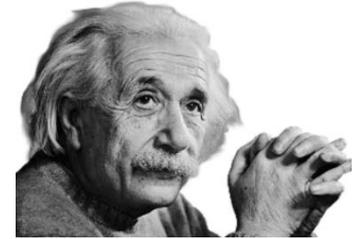
Auch bei Befall einzelner axillärer LK war bei tumorgenetischem low risk kein Chemotherapiebenefit gegeben



**Alter < 35 LJ, N1 aber G1, WF < 10%:  
Chemotherapie KEIN Selbstläufer!!!**



# Oxford-Debatte: Niedriger Risikoscore und > 4 befallene LK ?!



## Diskussion Burstein / Haydes:



Auch wenn die Daten gegen Chemoeffektivität sprechen:

Wir haben keinen sicheren Beweis.

Bei > 4 LK würde ich keine Testung machen, Chemo geben, dann Ggf. Zellzyklusmodulatoren und EAT

K. Albain et al 2017: Gianni L, 2005:  
Chemo bei low risk und vor allem auch bei lobulären Mamma Ca kaum Nutzen- bei der dennoch nachweislich schlechteren Prognose. Nur: Kann die Chemo daran was ändern ?!

Eher nein.

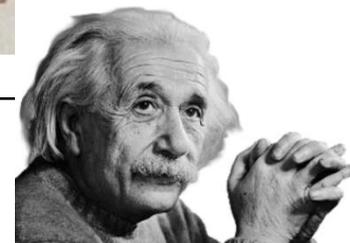
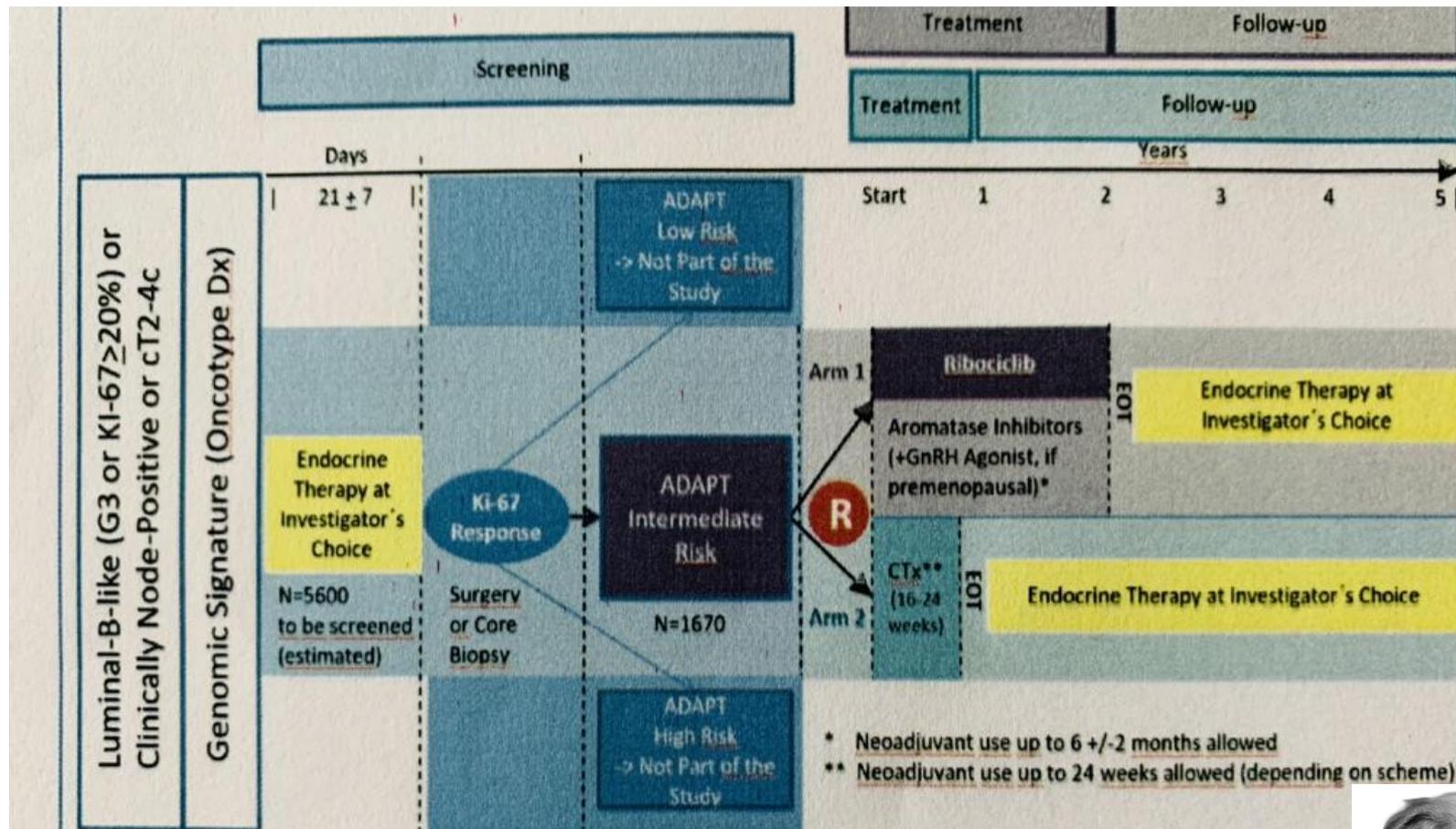
Adjuvante intensivierte endokrine Therapie- vielversprechend ist der Einsatz von Zellzyklusmodulatoren



# Niedriger Risikoscore und

➤ 4 befallene LK ?!

➤ Die ADAPTcycle wird Antworten bringen!

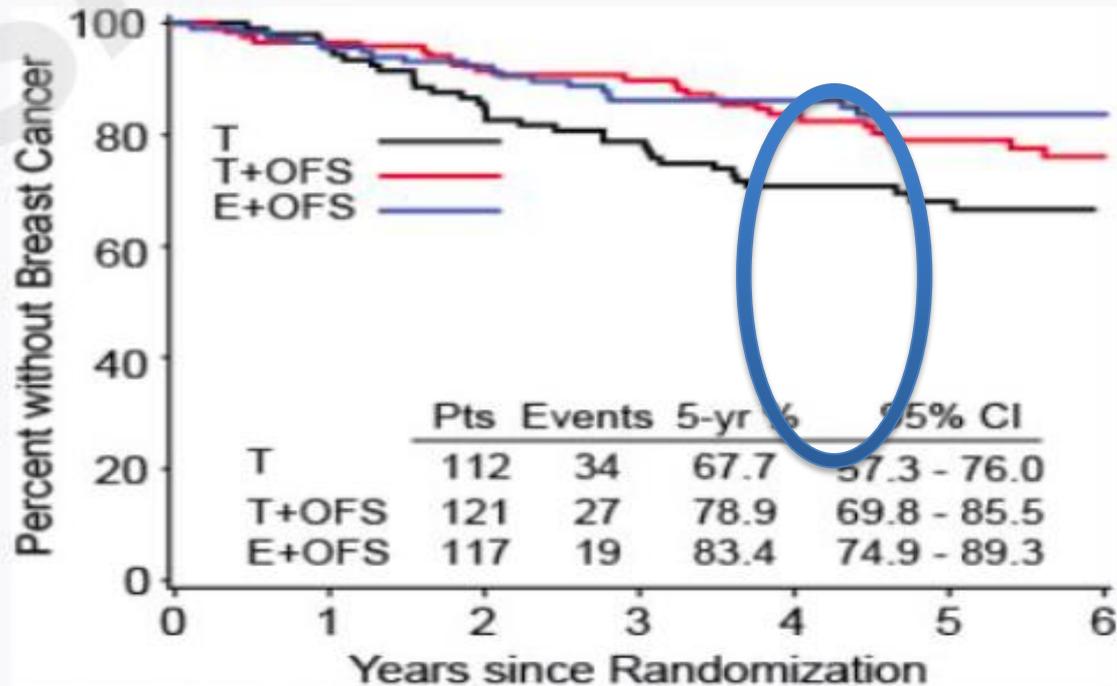


**Ist das Alter bei Ersterkrankung  
unabhängig von dem  
Tumorcharakter  
als prädiktiver Faktor  
für die  
Indikation zur intensivierten endokrinen Therapie  
zu betrachten?**



## All women < 35 years of age

### Breast Cancer-Free Interval



Francis et al. NEJM 2014

- 350 Patientinnen (11,5%) < 35 J.

94% dieser Pat. erhielt eine Chemotherapie 61% bei HER2 3+Herceptin, keiner Tamoxifen über 10 Jahre, keiner Switch

- Gewinn DFS: T vs. E +OFS nach 5 Jahren: >15% !!!**

# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 0–5)

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2019.1D

- **Tamoxifen\* 5–10 Jahre**
- **GnRHα Monotherapie**  
(Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)
- **Ohne Indikation zu neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion:**
  - Tamoxifen
  - Tamoxifen + OFS\*\*
  - AI + OFS\*\*
- **Nach neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion (≤ 8 Monate EOC):**
  - Tamoxifen + OFS 5 Jahre\*\*  
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre
  - AI + OFS 5 Jahre\*\*  
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Tamoxifen*	1a	A	++
GnRHα Monotherapie	1a	B	+
Ohne Indikation zu neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion:			
▪ Tamoxifen	1b	B	++
▪ Tamoxifen + OFS**	1b	B	+/-
▪ AI + OFS**	1b	B	+/-
Nach neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion (≤ 8 Monate EOC):			
▪ Tamoxifen + OFS 5 Jahre** → Bei Patientinnen < 35 Jahre	1b	B	+
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre	1b	B	++
▪ AI + OFS 5 Jahre** → Bei Patientinnen < 35 Jahre	1b	B	+/-
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre	1b	B	+



OFS: Ovarialfunktions-Suppression; EOC: Ende der Chemotherapie

OFS#: Vermehrte Nebenwirkungen (AI+ OFS) gegenüber (Tam + OFS) vs. (Tam) können die Compliance beeinträchtigen.

\* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist

\*\* Bisher liegen nur Daten für das krankheitsfreie Überleben (DFS) vor

# Ovarielle Suppression – wann indiziert?!

**High risk Karzinom: G3, > N0, > T1, HER2 neg, < 35. LJ**

- Persistenz der ovariellen Aktivität innerhalb von 8 Monaten nach Chemotherapie
- High risk in molekularer Testung
- Operative OFS: bei gleichzeitiger high risk Mutation

**Aromatasehemmer:**

Bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen zu erwägen.....

Nutzen insbesondere bei unzureichender OFS unklar!!!!!!

DFS ist besser, der Einfluss auf das Überleben nicht. Im Einzelfall diskutieren

**OFS: 2 Jahre, 3 Jahre, 5 Jahre ?!**

2016: P512-11 Ozaki: in einer kontrollierten randomisierten Studie war es für die Effektivität nicht von Bedeutung, ob die Patientinnen die GnRH Analoga für 3 oder 5 Jahre erhalten hatten.....

# Ist das Alter bei Ersterkrankung wichtig für die Art der Operation ?!



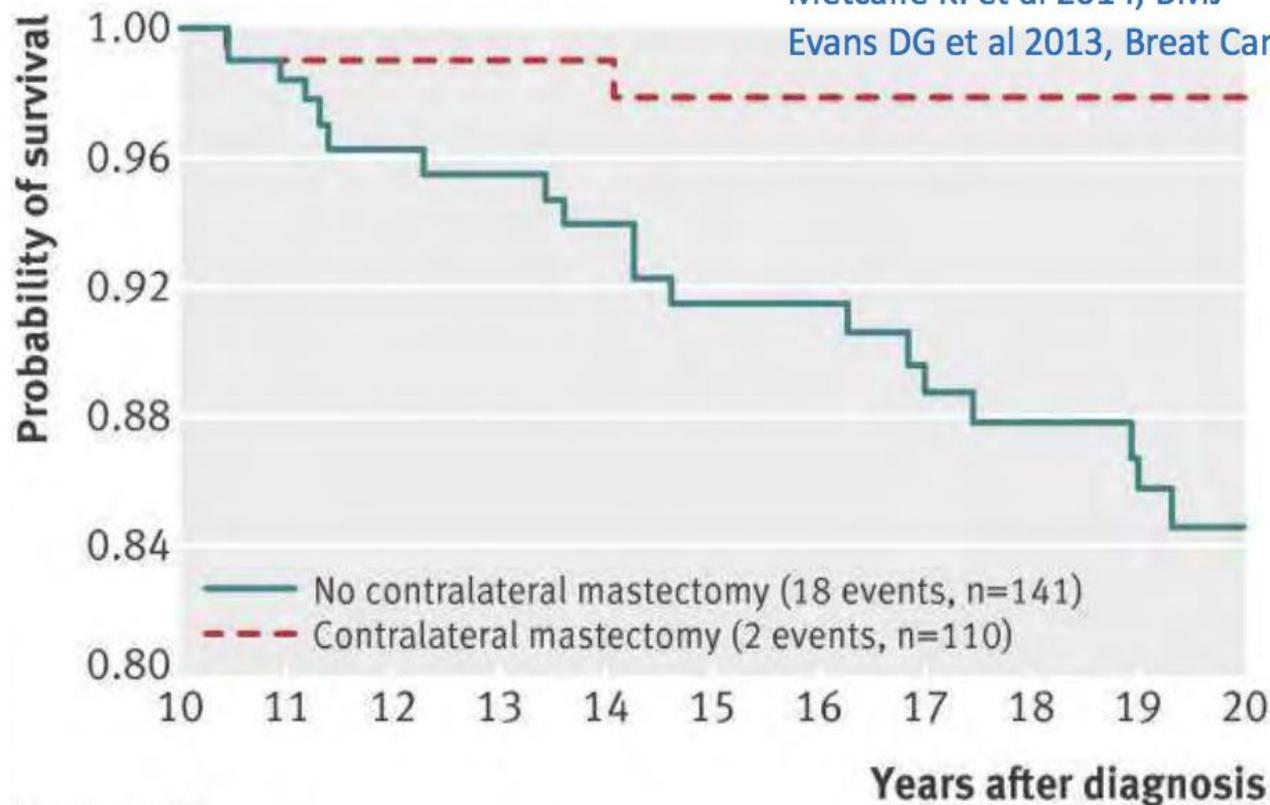
## Ja-

- 1.) Besprechung des Risikos für Lokalrezidive (<35 LJ: 29%)
- 2.) Risiko kontralaterales Mammakarzinom:  
High risk Mutationen sollten bei jungen Frauen ausgeschlossen werden.  
Bei Vorliegen derselben: Verbesserung des Überlebens durch Mastektomie bds  
(Inzidenz kontralaterales BC lebenslang ca 60% vs. 25%)



# Kontralaterale Mastektomie und Überleben nach Brustkrebs bei BRCA1/2 Mutationsträgerinnen (Retrospektive Studie, N=251)

Metcalfe K. et al 2014, BMJ  
 Evans DG et al 2013, Breast Cancer Res Treat



## No in study

Contralateral mastectomy	110	104	95	92
No contralateral mastectomy	141	134	127	122

## Prospektive Daten:

Verbesserung des OS durch kontralaterale Mastektomie bei Z.n. einseitigen Mammakarziom nach 15 Jahren um **11% absolut**

# Bei jung Erkrankten ist vor der Operation zu klären:

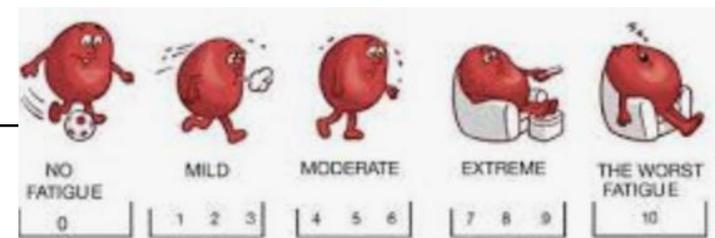
- Liegt eine High risk Mutation vor ?
- Wünscht die Patientin die Mastektomie ggf. inklusive prophylaktischer Mastektomie?
- Wann sollte die Operation unter Berücksichtigung von Chemotherapie/Bestrahlung erfolgen?
- Wünscht die Patientin eine Rekonstruktion- und wenn: welche ist sinnvoll?



# Nachsorge bei jung Erkrankten: Welche langfristigen Therapiefolgen sind zu bedenken?



- Risiko Herzinsuffizienz (EC >10%)
- Risiko Zweitkarzinome (0,3-3%), anaplastisches großzelliges Lymphom
- Risiko persistierende periphere Polyneuropathie 3.-4. Grades (2-4%)
- Risiko Schlaganfall, Herzinfarkt
- Demenz, Osteoporose
- Langfristiger Arbeitsausfall wegen zahlreicher Re- Operationen bei Komplikationen nach Rekonstruktion
- Anhaltende Fatigue, Depression, Gelenkschmerzen, Arbeitsunfähigkeit- besonders unter Endokriner Deprivation



# Nachsorge: **Besondere Probleme bei jung Erkrankten**

- Körperbildstörungen
- Sexuelle Dysfunktion mit Auswirkungen auf die Beziehung
- Depression/ Stimmungsschwankungen  
Fatigue/ Leistungseinschränkung
- Oftmals eingeschränkte Arbeitsfähigkeit-  
Ökonomische Probleme bis hin zur Verarmung
- Kinderbetreuung/ Kindererziehung unter der Systemtherapie- besonders bei Alleinerziehenden
- Noch nicht erfüllter Kinderwunsch....

***Eine verlässliche, empathische  
Nachsorge mit interdisziplinärem  
Netzwerk ist über Jahrzehnte erforderlich!!***



# Fertilitätsbehandlung, Schwangerschaft und Stillen nach Brustkrebs ?!



.....Trotzdem werden gut  
30% aller  
Schwangerschaften  
abgebrochen, nur ca 7%  
der Pat. tragen nach BC  
eine Schwangerschaft aus

## 2018 International Conference of Breast Cancer in Young Women (BCY4)

- “Jung Erkrankte sind oft noch kinderlos
- Für viele Betroffene steht die Möglichkeit, ein eigenes Kind zu bekommen, auf Platz 1 ihrer Wünsche
- Manchmal ist der Wunsch so groß, dass auf eine optimale Therapie demgegenüber in den Hintergrund gerückt wird”.

Zitat: M. LAMBERTINI

# Bei Kinderwunsch trotz Brustkrebs wichtig:

## 1.) Fertilitätsberatung:

- Einfrieren von Eizellen/ Ovargewebe  
(*BRCA Mutation: Präimplantationsdiagnostik?!*)

## 2.) GnRH Analoga während der Chemotherapie **?!**



# GS4-01: Pooled analysis of five randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients.

Lambertini et al., Brussels, Belgium

**Studienziel:**

Protektion der ovariellen Funktion

Die Häufigkeit weiterer Schwangerschaften war in 4/5 Studien nicht als primäres Studienziel genannt.

	 PROMISE-GIM6 <sup>1,2</sup>	 POEMS/SWOG S0230 <sup>3</sup>	 Moffitt-led trial <sup>4</sup>	 GBG-37 ZOR <sup>5</sup>	 Anglo Celtic Group OPTION <sup>6</sup>
<b>Definition of POI</b>	No resumption of menstrual activity and postmenopausal levels of FSH and E2	Amenorrhea for the prior 6 months and postmenopausal levels of FSH	No maintenance of menses and no resumption of menses	No re-appearance of two consecutive menstrual periods within 21 to 35 days	Amenorrhea with elevated FSH
<b>Timing of POI after chemotherapy</b>	12 months	24 months	24 months	6 months	Between 12 and 24 months
<b>Sample size</b>	281	257	48	60	227
<b>ER status for eligibility</b>	ER-positive and ER-negative	ER-negative only	ER-positive and ER-negative	ER-negative only	ER-positive and ER-negative
<b>Upper age limit for eligibility</b>	≤ 45 years	≤ 49 years	≤ 44 years	≤ 45 years	None
<b>Type of GnRHa</b>	Triptorelin	Goserelin	Triptorelin	Goserelin	Goserelin



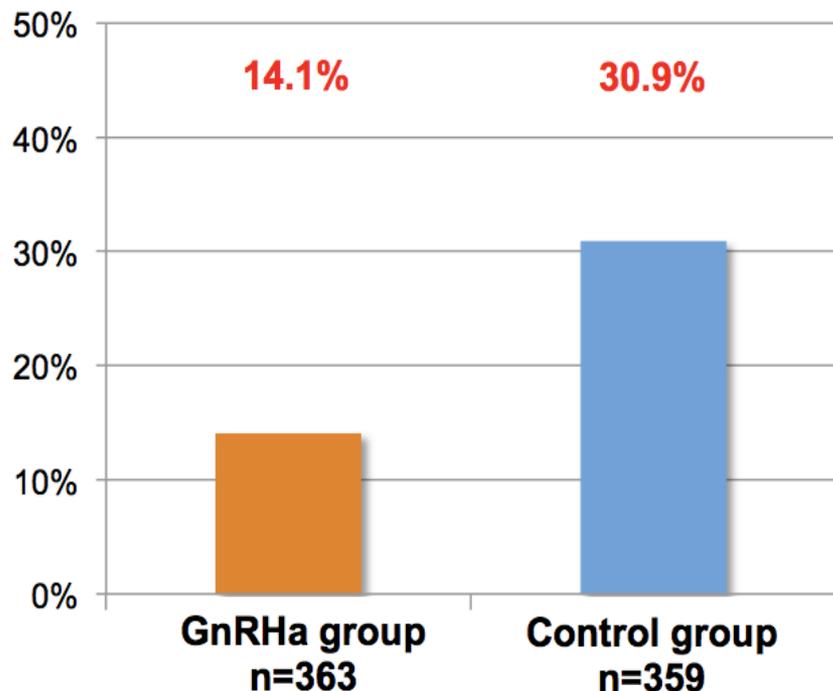
1. Del Mastro L et al, *JAMA* 2011;306:269-76. 2. Lambertini M et al, *JAMA* 2015;314:2632-40. 3. Moore HCF et al, *N Engl J Med* 2015;372:923-32. 4. Munster P et al, *J Clin Oncol* 2012;30:533-38. 5. Gerber B et al, *J Clin Oncol* 2011;29:2334-41. 6. Leonard RCF et al, *Ann Oncol* 2017;28:1811-16.

# GnRH Analoga während der Chemotherapie: Die Rate der ovariellen Insuffizienz wird halbiert.

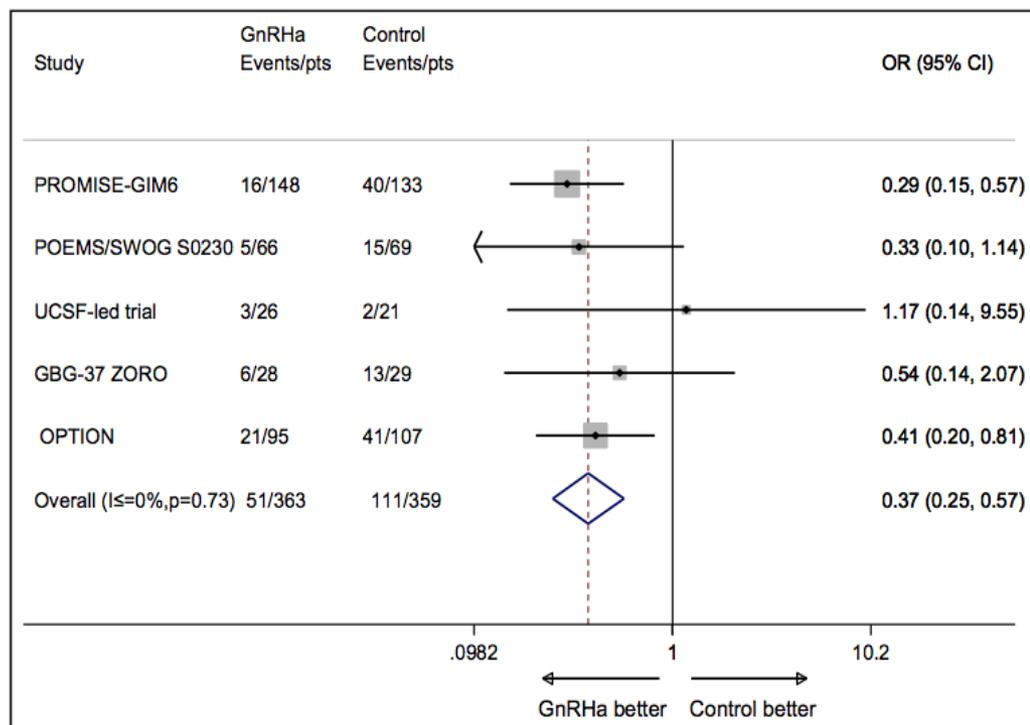
San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5-9, 2017

## Premature-Ovarian Insufficiency Rate

OR\* 0.38 (95% CI 0.26-0.57)  
p<0.001



### Meta-analysis approach

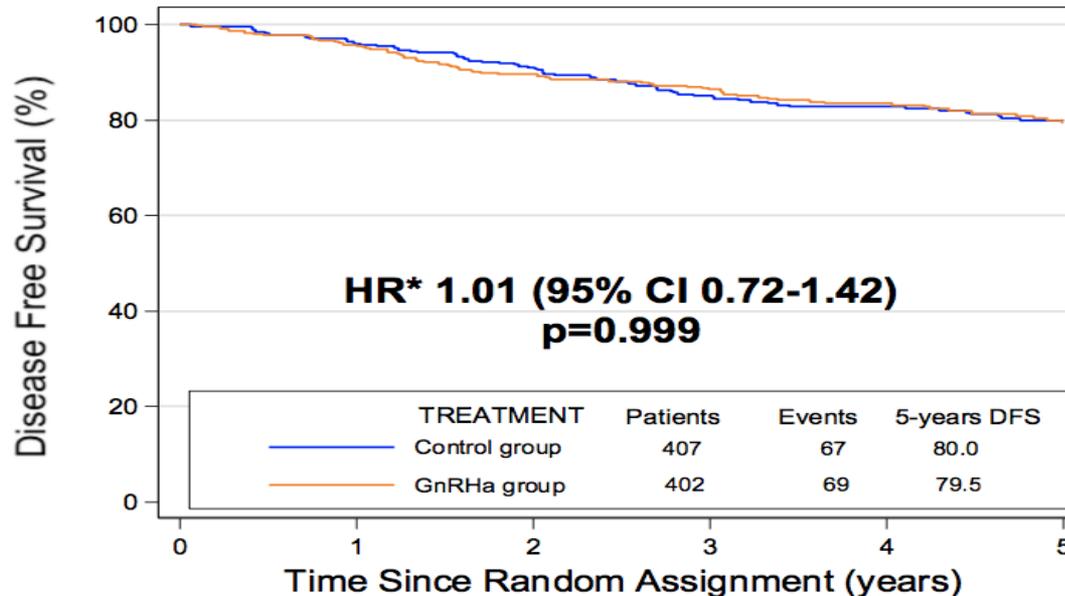


\*Odds ratio (OR) adjusted for age, estrogen receptor status, type and duration of chemotherapy administered

# GNRH Analoga während Chemotherapie: keine Einbuße der Effektivität- auch bei Hormonrezeptor Positivität nicht

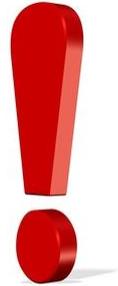
## Disease-Free Survival

Median follow-up = 5.0 years (IQR, 3.0 - 6.3 years)



Number at risk

Control group	407	352	322	268	232	172
GnRHa group	402	356	323	286	240	174



# Post-Treatment Pregnancy Rate

GnRHa Group: **37/359 (10.3%)**

vs.

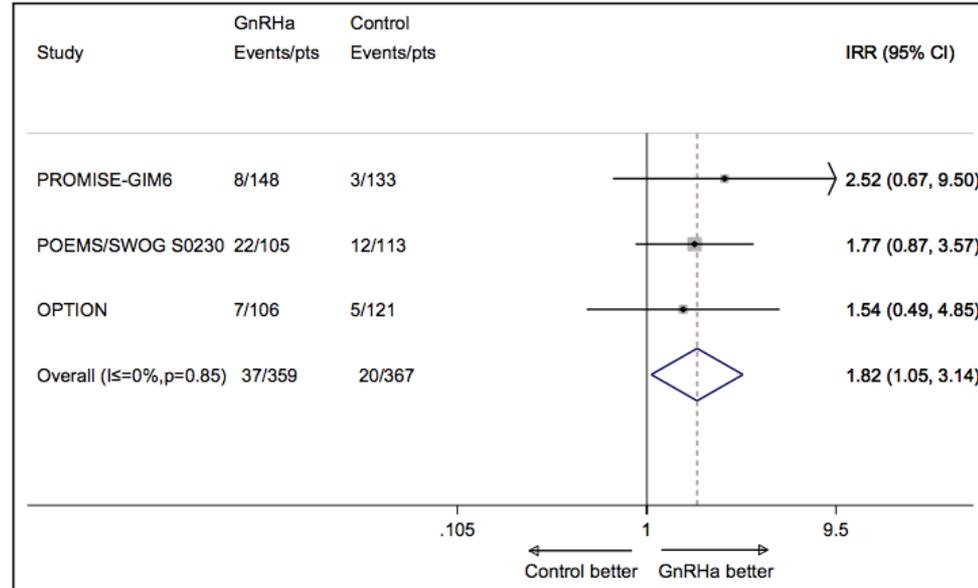
Control Group: **20/367 (5.5%)**

IRR\* 1.83 (95% CI 1.06-3.15)

p=0.030

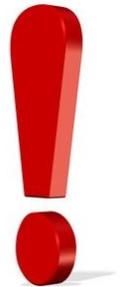
Meta-analysis approach

	GnRHa group (n = 37) No. (%)	Control group (n = 20) No. (%)
<b>Age distribution, years</b>		
≤ 40	37 (100)	20 (100)
≥ 41	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>Estrogen receptor status</b>		
Positive	6 (16.2)	2 (10.0)
Negative	31 (83.8)	18 (90.0)



## Vollkommen unklar:

- **Wie groß war der Anteil der Frauen, die noch schwanger werden wollten ?!**



\*Hazard ratio (HR) adjusted for age, estrogen receptor status, type and duration of chemotherapy administered and tumor stage

# GnRH Analoga während der Chemotherapie- Resümee

- Die ovarielle Protektion scheint den Effekt der Chemotherapie nicht zu beeinträchtigen
- Dem Wunsch nach Protektion der Ovarfunktion kann bei Hormonrezeptor Negativität nachgekommen werden
- Angesichts der SOFT und TEXT Daten ist die Protektion der Ovarfunktion bei Hormonrezeptor Positivität kritisch zu diskutieren
- *Bei Kinderwunsch sollte die Kryokonservierung von Eizellen (oder Embryonen) vorrangig empfohlen werden. Die Verbesserung der Fertilität durch GnRH Analoga ist nicht gesichert*

# Schwangerschaft nach Brustkrebs: Prognose **nicht** verschlechtert- auch nicht bei ER Positivität oder BRCA-Mutation!

**„The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation“**

A. Valentini et al., Breast cancer Res Treat. (2013) 142:177-185

**„Prognostic Impact of Pregnancy after Breast Cancer according to Estrogen Receptor Status“**

HA Azim jr. et al., JCO Volume 31, Number 1 (2013) 73-79

**„Pregnancy after breast cancer- an australian population study**

Angela Ives et al. Cite this article as: BMJ, doi:10.1136/bmj.39035.667176.55 (published 8 December 2006)

**„Prognosis of Women with primary Breast Cancer diagnosed during Pregnancy: Results from an international coaborative Study“**

F Amant, G v. Minckwitz, S. Loibl et al. JCO April 2013, published online ahead of print

**„Long-term Safety of Pregnancy following breast cancer according to estrogen Receptor status“**

**M. Lambertini** et al, JNCI J Natl Cancer Inst, 2018, Vol. 110, No. 4



## Eigene Erfahrungen :

Seit 2009 sind 14 Patientinnen aus unserer regelmäßigen Nachsorge bewusst nach einer Brustkrebserkrankung **schwanger** geworden. Alle Schwangerschaften endeten mit der Geburt eines gesunden Kindes

Die Schwangerschaften traten 2-10 Jahre nach der Erkrankung auf

Keine der Patientinnen hat bis dato ein Rezidiv erlitten

4 der Frauen haben mit der gesunden Brust gestillt



# Brustkrebs **in** der Schwangerschaft-

## was ist zu beachten ?

**Inzidenz:** 2,4-7,3 Brustkrebsfälle pro 100.000 Schwangerschaften  
Tendenz **steigend** bei Anstieg des Durchschnittsalters Schwangerer

## Voraussetzung für gutes Outcome:

- 1.) Betreuung als Risikoschwangerschaft
- 2.) Keine Kompromisse bei der Therapie!



1. Frage: könnte die Prognose der Patientin durch die Beendigung der Schwangerschaft gebessert werden?
- Antwort: Eher nicht! Die Prognose ist abhängig von dem Stadium, der Tumorgenetik und der optimalen Therapie
2. Frage: Ist die Schwangerschaft gewünscht?
3. Frage: Ist die Schwangerschaft intakt und ohne gravierende Fehlbildungen?
3. Frage: Steht ein mit der Problematik vertrautes medizinisches Team zur Verfügung- inklusive Perinatalmedizin und Neonatologie?

# Voraussetzung für gutes Outcome: Betreuung als Risikoschangerschaft!



- 👤 Eingehende Aufklärung der Eltern:  
Jederzeit bei Blutungen, Fieber, Kontraktionen im Perinatalzentrum vorstellen
- 👤 Alle Screeninguntersuchungen auf Fehlbildungen wahrnehmen
- 👤 Alle 3 Wochen fetales Wachstum kontrollieren, Zervixlänge kontrollieren
- 👤 Manipulationen vaginal möglichst unterlassen
- 👤 Noch mehr als sonst: auf optimale Ernährung, Supportiva und möglichst Bewegung achten

# Brustkrebs bei Schwangeren - Therapieplanung



Figure 5: Left lateral tilt position, monitoring of uterine contractions and fetal heart rate monitoring during breast cancer surgery

Brustkrebs **nach 28. SSW**: Systemische Therapie möglichst **nach** Geburt

Brustkrebs **1. u. 2. Trimenon** : 1. Wahl OP,  
primäre Chemotherapie nach 12.SSW- wenn indiziert

Table 2. General Rules for Safe Application of Chemotherapy During Pregnancy

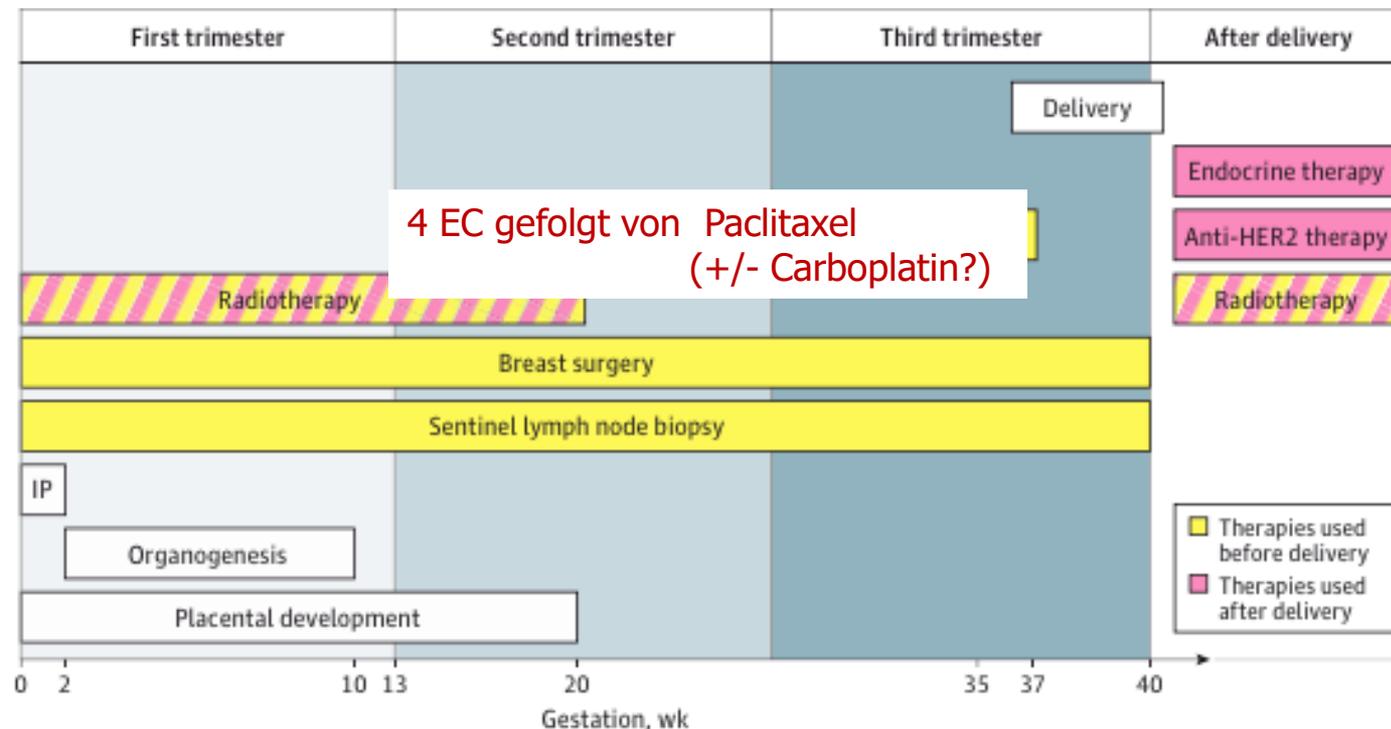
Optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns besprechen (SSW?)

Optimale Dosis gemäß aktuellen Gewicht berechnen, Intervalle einhalten!

Unterdosierung ist grundsätzlich befürchtet,  
(SS-spezifische Phrmakodynamik)  
dennoch Dosis nicht steigern- wie auch bei Übergewicht nicht

Zur Vermeidung fetaler und maternaler Panzytopenie: letzte Chemo mit 34-35 Wochen!

Chemotherapie nicht dosisdicht, eher ohne Carboplatin, G-CSF vermeiden  
**Kein Herceptin, kein Perjeta, kein Avastin, keine endokrine Therapie**



Crucial phases: implantation (0-2 weeks), organogenesis (2-10 weeks), fetal phase (>10 weeks). Starting chemotherapy from week 13 to 14 instead of week 10 allows a "safety period." Radiotherapy if indicated and decided not to be postponed to after delivery can be applied during the first until early second trimester. Preferred option if possible is to apply after delivery. Endocrine therapy and anti-human epidermal growth factor receptor 2 (anti-HER2) treatment is to be given after delivery. IP indicates implantation.

# Supportive Therapie unter der Chemotherapie

Table 3. Supportive Therapy for Chemotherapy During Pregnancy

Drug Class	Examples	Recommendation
<b>Antiemetics</b>		
5-HT3 antagonists	Ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron, dolasetron	Ondansetron therapy during pregnancy not associated with significantly increased risk of adverse fetal outcomes. Other 5-HT3 antagonists are less well investigated. Granisetron does not appear to cross the placenta
Neurokinin 1 inhibitors	Aprepitant, fosaprepitant	No data available; single reports with no adverse outcome—can be given if necessary <i>Eher vermeiden</i>
Corticosteroids	Dexamethasone, betamethasone, methylprednisolone	Dexamethasone therapy contraindicated in first trimester (risk of cleft palate). Attention deficit disorder reported with dexamethasone and betamethasone use. Methylprednisolone is the preferred option <i>Prednisolon!!!!</i>
H1 antagonists		Seem to be safe
H2 antagonists	Ranitidine, cimetidine	No increased incidence of malformations with H2 blocker. Can be used to prevent allergic reaction
Proton pump inhibitors	Omeprazole, pantoprazole	Seems to have muscle-relaxant effects in vitro
Colony-Stimulating Factors		<i>Wenig Erfahrung, eher vermeiden</i>
G-CSF	Daily use (filgrastim, lenograstim) or long acting (pegfilgrastim, lipegfilgrastim)	Information about the use of G-CSF during pregnancy is limited. In a series of 34 children exposed to daily G-CSF therapy, no splenomegaly and no increased rate of opportunistic infections was reported

## Wichtiger Punkt:

Subjektiv ist die Chemotherapie in der Schwangerschaft sehr gut verträglich

Größtes Problem: Anämie

Abbreviations: H1, histamine H1 receptor; H2, histamine H2 receptor; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; 5-HT3, 5-hydroxytryptamine.

# Voraussetzung für gutes Outcome: 2.) Keine Kompromisse bei der Therapie!



Exploring the safety of chemotherapy for treating

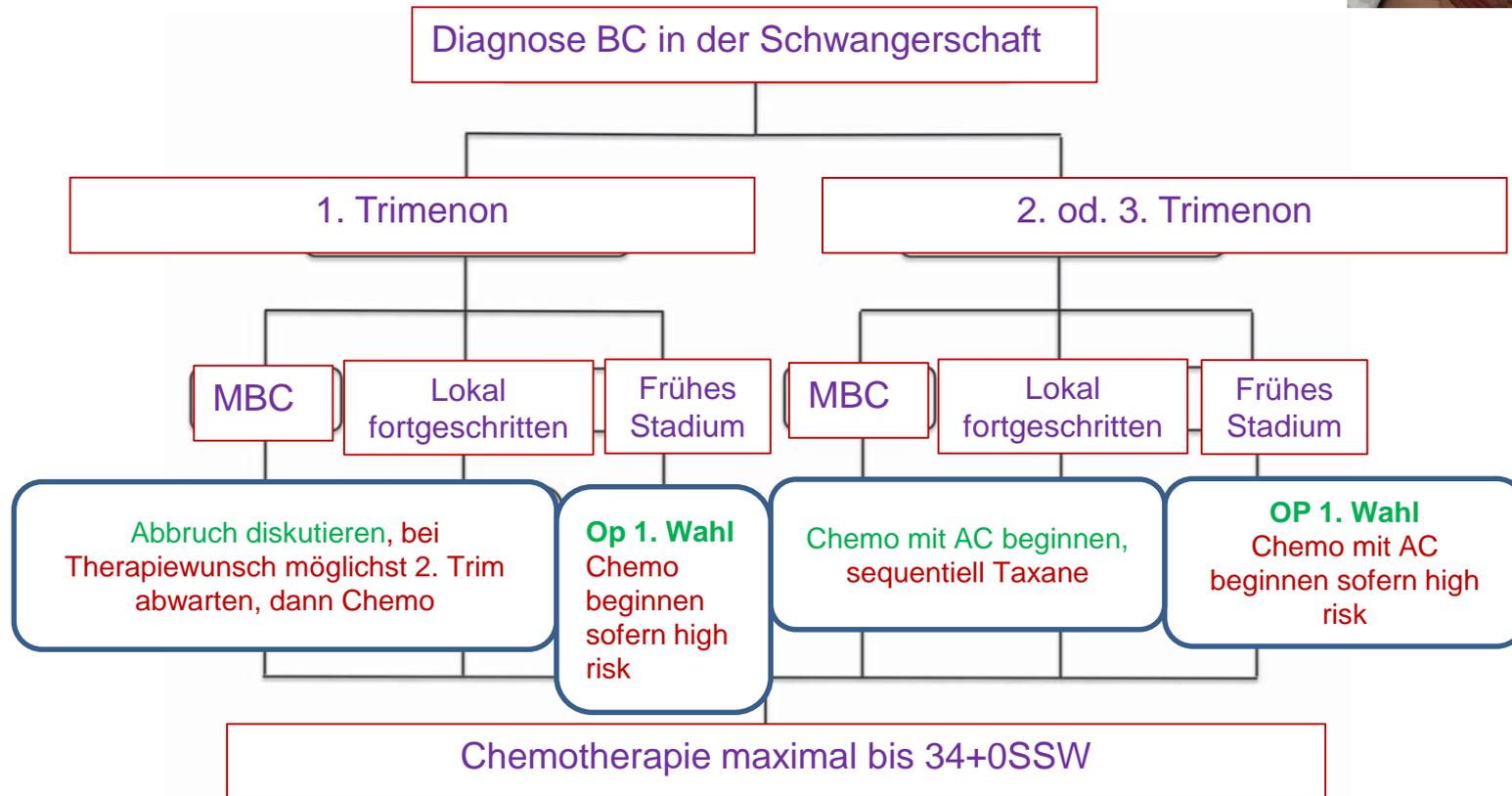


Figure 1. Algorithm for the treatment of breast cancer diagnosed during pregnancy.  
CT: Chemotherapy; EBC: Early breast cancer; LABC: Locally-advanced breast cancer; MBC: Metastatic breast cancer.

© 2018 Elsevier GmbH. Alle Rechte vorbehalten.

# Outcome der Frau nach optimaler Therapie während der Schwangerschaft

- ✧ Eingeschlossen wurden **311** Patientinnen mit BCP  
77% der Patientinnen prospektiv begleitet. Follow up im median: 61 Monate  
63% erhielt eine Chemotherapie in der Schwangerschaft
- ✧ Kontrollgruppe: **865** Patientinnen (mittleres Alter 41 Jahre)

## Brustkrebs- schwanger

5 Jahres DFS

65%

5 Jahre OS

78%

## Brustkrebs - nicht schwanger

71%

81%

# Prognose nach optimaler Therapie von Brustkrebs während der Schwangerschaft-Auswertung

...“stage per stage, the prognosis on pregnant women is not worse. If you take a tumor of 5 cm in a pregnant and a nonpregnant woman and each has positive nodes, then pregnancy does not make a difference. **If you look at all women with BCP the prognosis is a little worse because in general their tumors tend to be larger ...“**



## Konsequenz für den Feten nach Exposition durch Chemotherapie in Trimenon 2-3

- Intrauteriner Fruchttod mit 2% etwas erhöht (0,3-0,4%)
- Risiko vorzeitiger Blasensprung 3%
- Risiko Plazentainsuffizienz:
  - Risiko Wachstumsretardierung erhöht mit 7-9% (0-4%)
- Myelosuppression Fet und Mutter bis 3 Wochen nach dem letzten CT-Zyklus
- Fehlbildungsrisiko bei Chemotherapie nach 14 SSW nicht signifikant erhöht (1-3%, in "Normalbevölkerung" 3-6%)

**Geburt:** Risiko Infektion, Anämie, Atonie etwas erhöht (17%).

Vaginale Geburt anstreben. Intervall zur letzten Chemo > 3 Wo

**Stillen:** Abhängig von weiterer Systemtherapie

# Outcome und Entwicklung der Kinder nach Exposition einer Chemotherapie der Mutter in utero

## Im Falle von nach 34 SSW geborenen Kindern:

- Kein Anhalt für Beeinträchtigung der Entwicklung
- Kein Anhalt für Beeinträchtigung der cognitiven Leistungsfähigkeit
- Kein Anhalt für kardiale Beeinträchtigungen
- Kein Anhalt für erhöhte Karzinominzidenz

# Eigene Ergebnisse nach Chemotherapie in der Schwangerschaft:

n=13



*Unter der Chemotherapie*

*...nach der Chemotherapie ...*

*und Nr. 3!*

# Take home message

- Auch bei jungen Frauen sollte man an die Möglichkeit “Brustkrebs“ denken- selbst bei fehlender familiärer Belastung  
Inzidenz: Jede 7.-10. Frau im fertilen Alter (S. Loibl et al.)
- Die Diagnose BC ist bei jungen Frauen oft verzögert, auch wegen der Brustdichte
- Die Indikation zur Chemotherapie sollte sich auch bei jung Erkrankten in erster Linie nach den allgemeingültigen Kriterien richten
- Vor der Operationsplanung ist die Abklärung einer high risk Mutation zu empfehlen- vor allem bei triple Negativität oder familiärer Belastung
- Auch nach Brustkrebs sind Schwangerschaften und Fertilitätsbehandlungen möglich
- Brustkrebs in der Schwangerschaft: keine Kompromisse bei der Therapie
- Langfristige Folgen der Therapie junger Frauen sind weitgehend unerforscht
- Die besonderen Auswirkung der Brustkrebserkrankung auf das Leben einer jungen Frau sollten in der Nachsorge Beachtung finden



# Nachsorge: besondere Probleme bei jung Erkrankten

## Wichtige Links

- Leitlinien der AGO: [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)
- S3-Leitlinie und Liste zertifizierter Brustzentren und Veranstaltungen: [www.senologie.org](http://www.senologie.org)
- Wichtige Daten zum Mammakarzinom: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de)
- Informationsblätter u. a. zur genetischen Beratung: [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)
- Allgemeine und (sozial)rechtliche Beratungsangebote: [www.bayerische-krebsgesellschaft.de](http://www.bayerische-krebsgesellschaft.de) oder [www.brustkrebsdeutschland.de](http://www.brustkrebsdeutschland.de)
- Kinderwunsch bei und nach Mammakarzinom: [www.fertiprotekt.de](http://www.fertiprotekt.de)
- Selbsthilfegruppe für junge Patientinnen: [www.brca-netzwerk.de](http://www.brca-netzwerk.de)
- Register für Mammakarzinom in und unmittelbar nach Schwangerschaft: [www.germanbreastgroup.de](http://www.germanbreastgroup.de)
- Selbsthilfegruppe für Partner brustkrebskranker Frauen: [www.frauenselbsthilfe.de](http://www.frauenselbsthilfe.de)
- Spezielle Angebote für junge Mütter mit Mammakarzinom: [www.rvfs.de](http://www.rvfs.de)
- Spezielle Angebote für die Kinder betroffener Mütter: [www.verbund-kinder-krebskranker-eltern.de](http://www.verbund-kinder-krebskranker-eltern.de)