

1.) Wie ist das Brustkrebs- bzw. das Rezidivrisiko nach Fertilitätsbehandlung ?!



Dr. Nikola Bangemann
Chefärztin der Abteilung für Systemtherapie und des Brustzentrums
CTK Cottbus

Steigt das Brustkrebsrisiko durch eine Fertilitätsbehandlung ?

Dr. Nikola Bangemann

**Leitung der Abteilung für Systemtherapie und Studien
Brustzentrum Charité´ Campus Mitte Berlin**

Brustkrebsrisiko durch Fertilitätsbehandlung erhöht ?!

Limits vorhandener Publikationen:

- Die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich, sogar gegensätzlich
- Keine Langzeitauswertungen: nur kurzes Follow up nach KiWu Therapie
- Unterschiedliche Patientinnenkollektive- erschwerte Vergleichbarkeit
- Kleine, nur wenig repräsentative Studien, unzureichende Kontrollen
- Unterschiedliche Stimulationen/ Stimulationsprotokolle/ Zeiträume
- Der Effekt der einzelnen Substanzen wird nicht oder unzureichend differenziert

Ist Kinderwunschbehandlung bei BRCA Mutation ein Risiko?

Antwort:

Es gibt bisher keine Hinweise in der Literatur, dass durch eine Stimulationsbehandlung bei vorhandener high Risk Mutation das Risiko für eine Brustkrebserkrankung erhöht wird

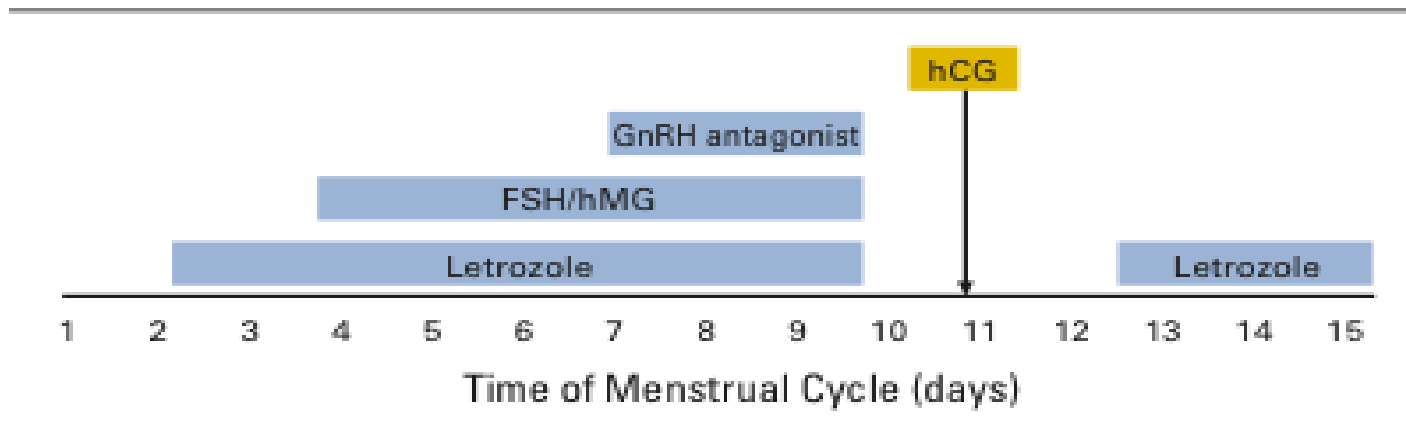
Nächste Frage:

***Können Patientinnen mit der Diagnose Brustkrebs
z.B. im Rahmen von FertiProtect vor der Chemotherapie
gefährlos stimuliert werden ?!***

„Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study“

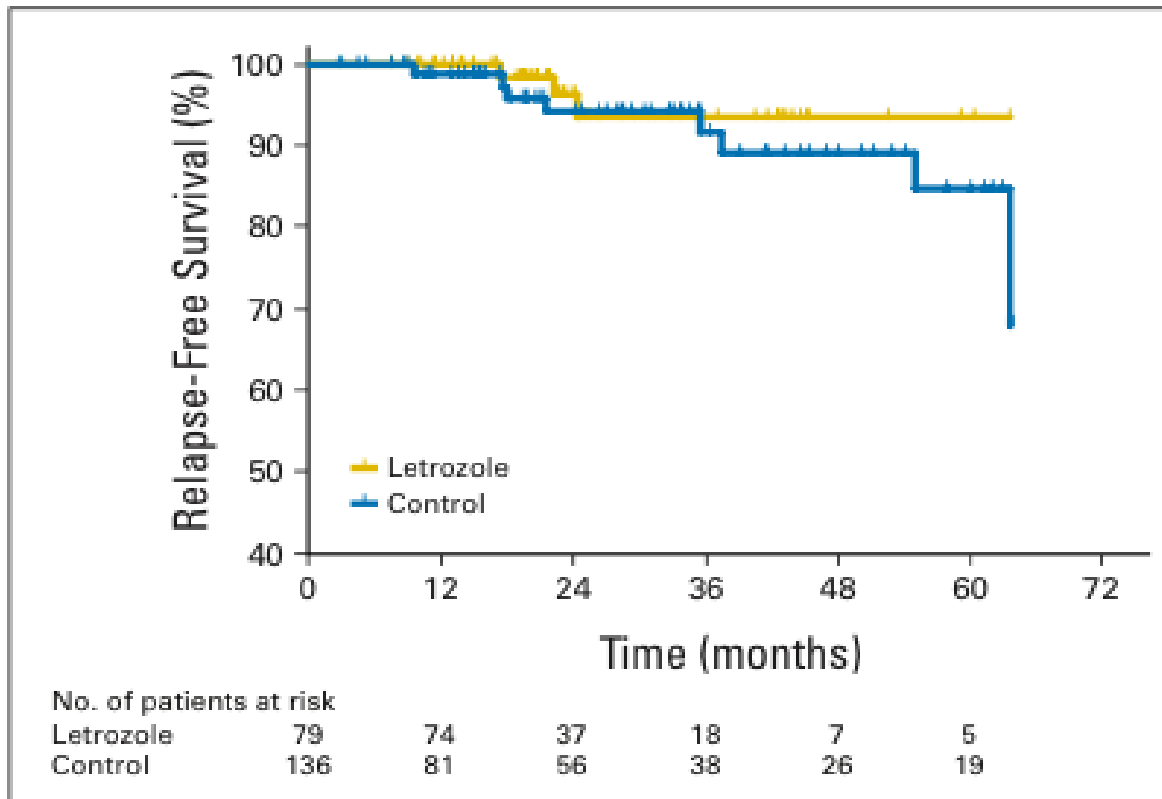
**Aromatasehemmer für die Stimulation-
sicherer nach Diagnose Brustkrebs?!**

N=215 Patientinnen mit Brustkrebs, 79 Patientinnen vor Chemotherapie stimuliert, („Costless“) 136 Patientinnen Kontrolle



A Azim, K Oktay: J Clin Oncol 26:2630-2635. © 2008 by American Society of Clinical Oncology; Reprod Biomed Online 2010 Jun 20 (6) 783-788

„Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study“



Follow up
23,4 bzw.
33 Monate...

Fig 2. Relapse-free survival in ovarian stimulation and control groups. Kaplan-Meier plot for relapse-free survival in letrozole and control groups. $P = .36$ (log-rank test), hazard ratio = 0.56. The number of patients at risk at each year is shown below the graph.

Antwort:

In bisherigen Studien konnte eine verschlechterte Prognose durch eine Stimulations-Behandlung für Patientinnen mit Brustkrebs nicht bewiesen werden.

Optimaler Weise sollten gerade bei Vorliegen von Hormonrezeptor positiven Brustkrebs eine Stimulation mit Vermeidung hoher Östrogenwerte Erfolgen (z.B. „Costless“ Schema)

Dritte Frage:

**Erfolgreiche Kinderwunschtherapie und
Schwangerschaft *NACH* Brustkrebs-**

Verschlechtert sich die Prognose ?!

Kinderwunschtherapie NACH Brustkrebs ?!

Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome

Oranite Goldrat a,b,, Hatem A. Azim Jr. European Journal of Cancer (2015)

1492

O. Goldrat et al. / European Journal of Cancer 51 (2015) 1490–1496

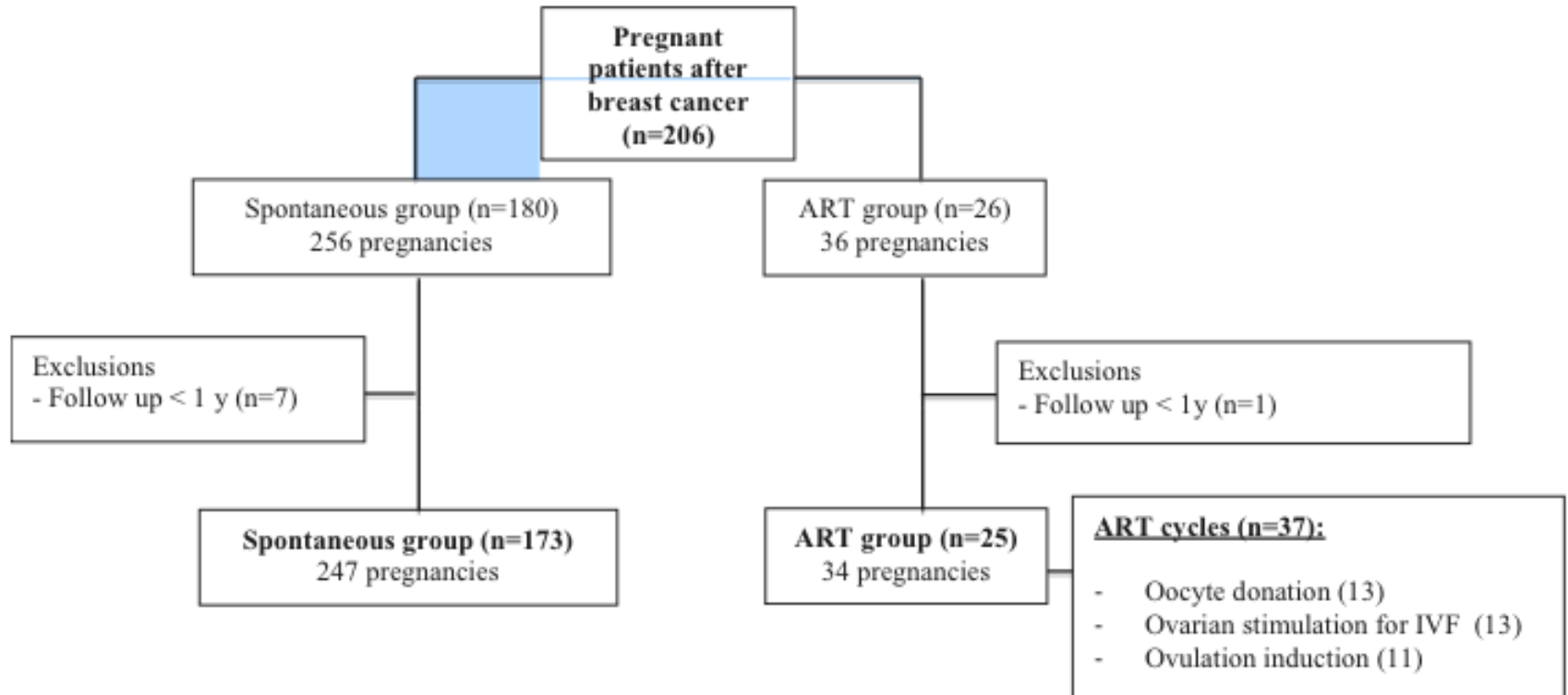


Fig. 1. Study flow chart.

Kinderwunschtherapie NACH Brustkrebs ?!

Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome

Oranite Goldrat a,b,, Hatem A. Azim Jr. European Journal of Cancer (2015)

ART vs. **Spontane Schwangerschaft** nach BC

Zahl der SS	36 vs. 256 SS. (76 vs 77%)
Alter bei Diagnose	33,7 vs. 31,4 J.
Alter bei Konzeption	38,5 vs. 33,5 J
Intervall BC bis Konzept.	48 vs. 42 Mo.
FU nach Konzept.median	50 vs. 63 Mo. (mindestens 12 Mo nach SS)
Dauer Hormontherapie	33 vs. 48 Mo.
N1	24 vs. 42%
ER pos	68 vs. 52,6%
Fehlgeburten	23,5 vs. 12,6%
Mehrlinge	7,7 vs. 3,2 %

Fehlende Informationen:

Fortsetzung der antihormonellen Therapie nach der Geburt?!

BRCA Mutation?

Schwangerschaft infolge von einer Kinderwunschtherapie NACH Brustkrebs: Keine Prognoseverschlechterung in dieser Studie

Table 3
Long-term survival outcome.

	Spontaneous pregnancy group, N = 173 (%)	ART pregnancy group, N = 25 (%)	P value
Interval diagnosis-last clinical FU (mo)	107	102	0.50
Interquartile range	81-131	85-123	
Interval conception-last clinical FU (mo)	63	50	0.06
Interquartile range	57-67	47-53	
Cancer-related events (%)	28 (16)	2 (8)	0.54
Local recurrence	8 (4.6)	0	
Distant recurrence	10 (5.7)	2 (8)	
Contralateral breast cancer	7 (4)	0	
2nd primary cancer (non-breast)	3 (1.7)	0	
Death (n)	11 (6.3)	1 (4)	

ART, assisted reproductive technology; FU, follow-up; mo, months.

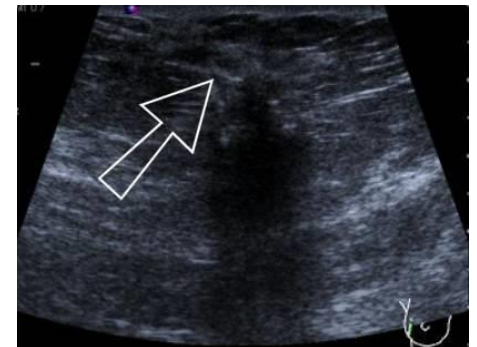
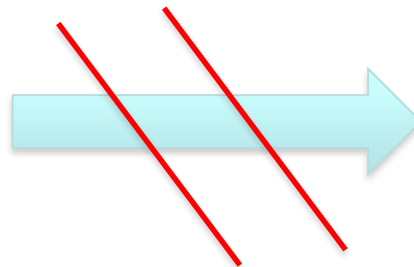
Einschränkung: sehr kleine Patientinnengruppe

Take home message

Kinderwunschtherapie und Brustkrebsrisiko:

- ◆ Die Ergebnisse vorhandener Studien sind widersprüchlich, alle Studien weisen gravierende Schwächen auf
- ◆ **Dennoch:** Es fehlen konkrete Hinweise für ein vergrößertes BC- Risiko, selbst bei einer nachgewiesenen Mutation oder Z.n. Brustkrebs.
- ◆ Das denkbare Risiko einer Stimulation könnte theoretisch durch Protokolle mit Aromatasehemmer und GnRHa reduziert werden (Costless Schema: Vermeidung hoher Hormonspiegel).

Anmerkung: Bei Mutation erlaubt IVF eine Embryodiagnostik...



Brustkrebs

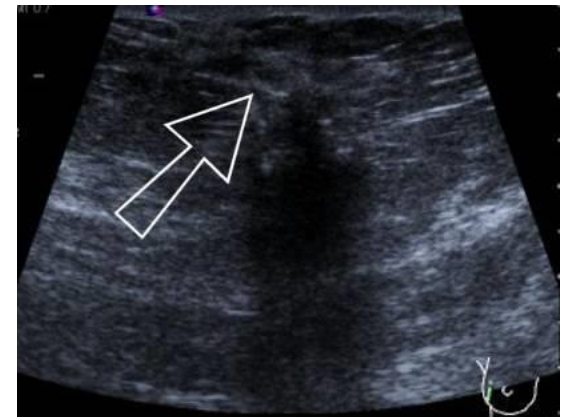
während der Schwangerschaft oder eine Schwangerschaft nach Brustkrebs: Was wissen wir ?!

Das Risiko der Assoziation von Krebs und Schwangerschaft nimmt mit dem Alter der Schwangeren zu

Brustkrebs tritt bei 6-10% der Fälle im reproduktiven Alter auf.

Brustkrebs in der Schwangerschaft kommt bei 7,3 von 100.000 Schwangerschaften vor

Bei Frauen zwischen 25-29 mit Brustkrebs ist in 20% der Fälle gleichzeitig eine Schwangerschaft vorhanden (Loibl, 2015)



Verbreitete Vorstellungen über die Schwangerschaft nach/ mit Brustkrebs

- ◆ Brustkrebs während einer Schwangerschaft hat eine schlechte Prognose:
- ◆ Die hohen Hormonkonzentrationen tragen zur Verschlechterung der Prognose besonders bei Hormonrezeptor positiven Brustkrebs bei
- ◆ Ein „therapeutischer Abbruch“ ist zur Verbesserung der Prognose empfehlenswert, weil die
 - brusterhaltende Therapie
 - Sentinelbiopsie
 - Chemotherapie nicht adäquat erfolgen können
- ◆ Eine Schwangerschaft nach Brustkrebs verschlechtert ebenfalls die Prognose- nach Brustkrebs sollte eine Schwangerschaft für 5 Jahre vermieden werden



**30% aller Schwangerschaften werden
abgebrochen- trotz Kinderwunsch bei
mindestens 40-50 % der Frauen. Nur 6-
7% werden nach einer
Brustkrebserkrankung schwanger.**

Relevante Literatur:

Long term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 month or older: An observational study

F Amant, Van Calsteren K, Halaska MJ et al , Lancet Oncol 13: 256-264 2012

„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

„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

Relevante Literatur II :

Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients

Sibylle Loibl, MD, Frederic Amant, MD, PhD
Jama Oncology August 2015 online

Targeted agents for cancer treatment during pregnancy

Matteo Lambertini a, Fedro A. Peccatori b, Hatem A. Azim Jr.
Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 301–309

Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy

Matteo Lambertini, Nermine S Kamal, Fedro A Peccatori, Lucia Del Mastro & Hatem A
Azim Jr†
Expert Opin. Drug Saf. (2015) 14(9):1395-1408

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

Haben Patientinnen, die während einer Schwangerschaft an Brustkrebs erkranken, eine schlechtere Prognose als eine Vergleichsgruppe ohne Schwangerschaft?

Große internationale Kohortenstudie-
teils retrospektiv,
teils prospektiv (77% der schwangeren Patientinnen)
geführt.



Studiendesign

- ✧ Patientinnen mit schwangerschaftsassoziertem Brustkrebs (innerhalb 1. Jahr nach Schwangerschaft) wurde ausgeschlossen
- ✧ Eingeschlossen wurden **311** Patientinnen mit BCP, größtenteils aus Deutschland und Belgien (mittleres Alter 33 Jahre)
77% der Patientinnen waren prospektiv begleitet worden.
- ✧ Kontrollgruppe: **865** Patientinnen (mittleres Alter 41 Jahre)
- ✧ Follow up: Im Median 61 Monate

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

Vergleich der Patientinnengruppen:

- Die BCP Patientinnen waren im Durchschnitt jünger
- Der Anteil Hormonrezeptor positiver Patientinnen war kleiner (46 vs.74%)
- HER 2 Überexpression war häufiger (32 vs. 17%)
- TNBC war häufiger (38 vs. 19%)
- Der Tumor war lokal fortgeschrittener (Grad I 15 vs 30%)

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

Vergleich der Patientinnengruppen- **Therapie:**

- Mastektomie/ BET ähnlich verteilt
- Chemotherapie in der Gruppe der Schwangeren häufiger:
Nur 1,3% vs. 25% erhielten keine Chemotherapie
- 63% der Pat. wurden während der Schwangerschaft chemotherapiert
- 53% der BCP Patientinnen erhielt Taxane (vs. 28%)
- 24% (7% nicht) aus der BCP Gruppe erhielt Herceptin (vs. 17%)
- 41% vs. 67% der nicht Schwangeren erhielt eine endokrine Therapie

Ergebnisse:

BCP Gruppe

5 Jahres DFS

65%

5 Jahre OS

78%

BC-nicht schwanger

71%

81%

Outcome Kind:

- Die Entwicklung der Kinder war durch die Therapie nicht beeinträchtigt
- Die Frühgeburtsrate wird durch die Chemotherapie mäßig erhöht

„Prognosis of Women with primary Breast Cancer diagnosed during Pregnancy:

Kommentar von Professor Amand, Medscape 19.9.13:

Bisherige Studien waren zu klein, inhomogen, ohne ausreichende Kontrollgruppen, die widersprüchlichen Ergebnisse sind somit erklärbar

..“stage per stage, the prognosis on pregnant women is not worse. If you take a tumor of 5cm 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 ...“

Brustkrebs bei Schwangeren: unbedingt optimale Therapie!!!!

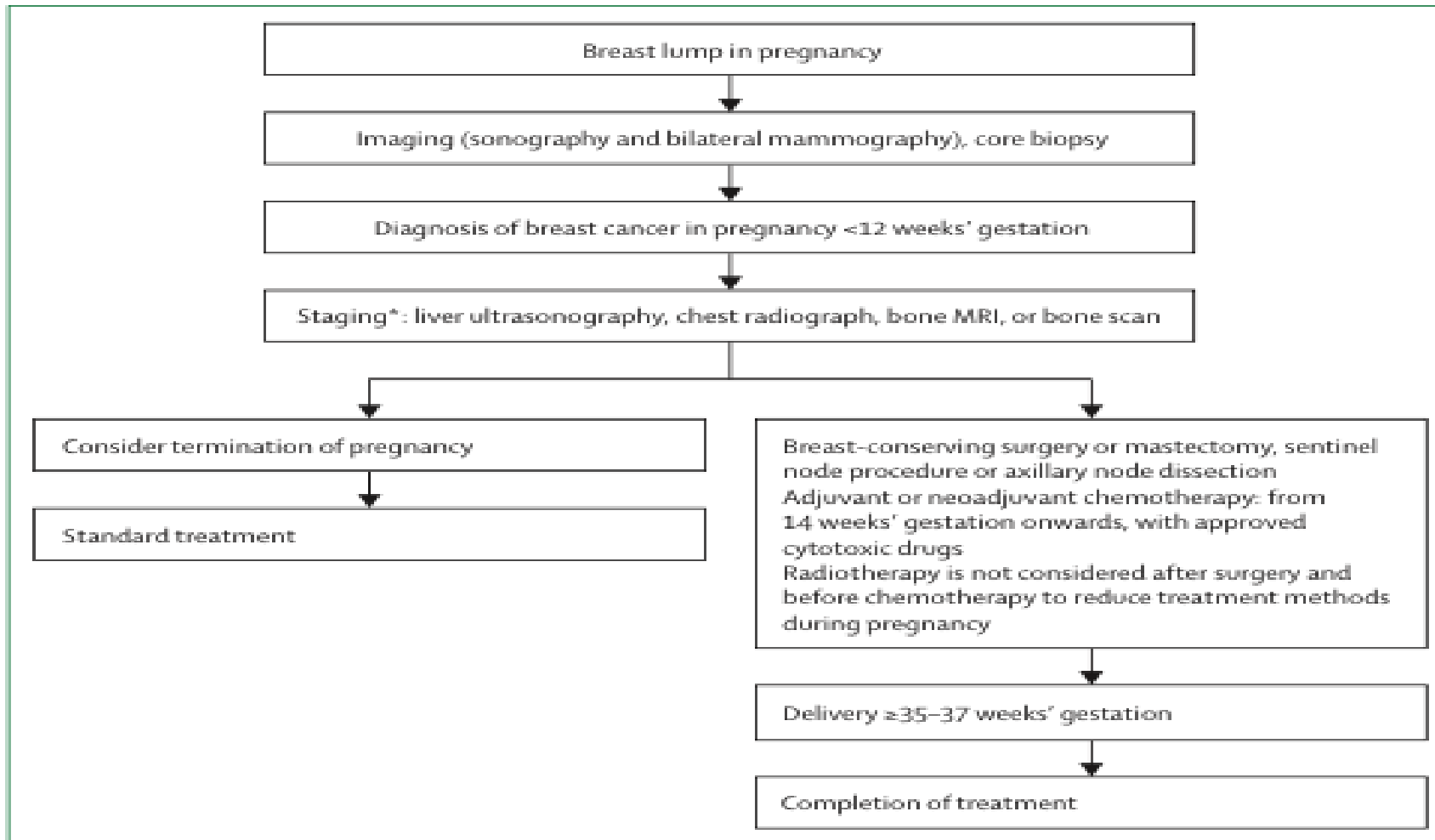


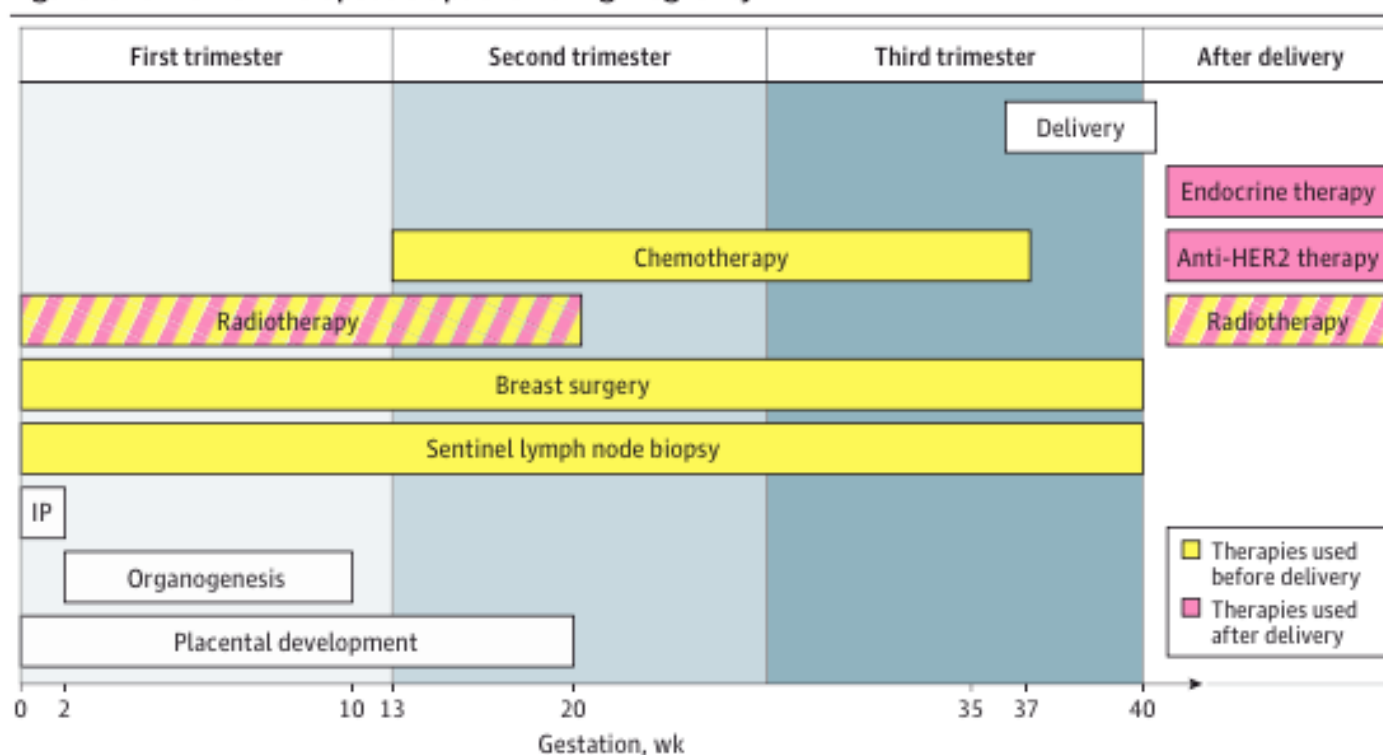
Figure 2: Algorithm for treatment of breast cancer diagnosed during the first trimester of pregnancy

*If results change clinical management, especially important during first trimester. Staging examinations and tumour biology assessment will affect the decision to continue pregnancy.

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

Rule	Comment
Maintain dose intensity	Important to discuss timing of the chemotherapy start in relation to delivery
Use published standard protocols	Neither decrease nor increase the dose. Do not increase treatment intervals
Dose according to actual body weight	Important to avoid underdosing, which is a risk factor during pregnancy, due to physiologic variation in drug pharmacokinetics. We do not recommend dose adaptation in overweight nonpregnant women
Do not increase the dose	Some data show a lower area under the concentration-time curve and maximum serum concentration in women treated with taxanes during pregnancy vs nonpregnant women. On the basis of 11 cases without outcome data, dose increase cannot be recommended
Recommended to discontinue chemotherapy at approximately week 35 to 37 of gestation	To allow the bone marrow to recover and prevent hematologic toxicity to mother and child

Figure. Overview of Therapeutic Options During Pregnancy



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.

Table 3. Supportive Therapy for Chemotherapy During Pregnancy

Drug Class	Examples	Recommendation
Antiemetics		
5-HT ₃ antagonists	Ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron, dolasetron	Ondansetron therapy during pregnancy not associated with significantly increased risk of adverse fetal outcomes. Other 5-HT ₃ 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
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
H ₁ antagonists		Seem to be safe
H ₂ antagonists	Ranitidine, cimetidine	No increased incidence of malformations with H ₂ blocker. Can be used to prevent allergic reaction
Proton pump inhibitors	Omeprazole, pantoprazole	Seems to have muscle-relaxant effects in vitro
Colony-Stimulating Factors		
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

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

Brustkrebs bei Schwangeren: 3. Trimenon



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
Zu beachten: Geburt < 32. SSW : im Verlauf häufiger neurologische Auffälligkeiten
in der Kindsentwicklung als durch Chemotherapie in Schwangerschaft

F. Amand, Breast cancer in pregnancy, Lancet 2012; 379: 570–79

Der Erfolg....



Verschlechtert eine Schwangerschaft **NACH** Brustkrebs die Prognose ?!

Eine Metaanalyse ergab, dass die Mortalität nach Brustkrebs durch eine folgende Schwangerschaft um relativ 41% reduziert wurde.

Healthy mother effect ?!

Die tatsächliche Relevanz einer Schwangerschaft nach Brustkrebs sollte in dieser Fall-Kontrollstudie geklärt werden



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

333 Patientinnen mit Schwangerschaft nach Brustkrebs, medianer Zeitpunkt der Konzeption 2,4 Jahre nach BC Diagnose

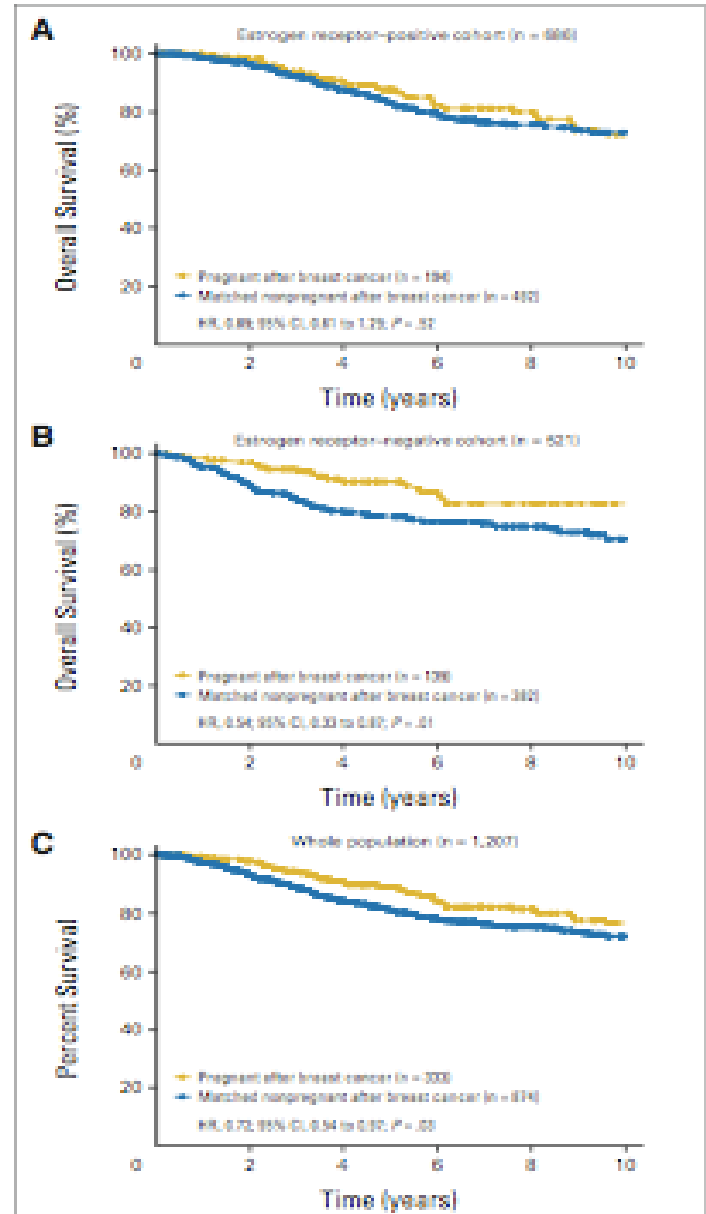
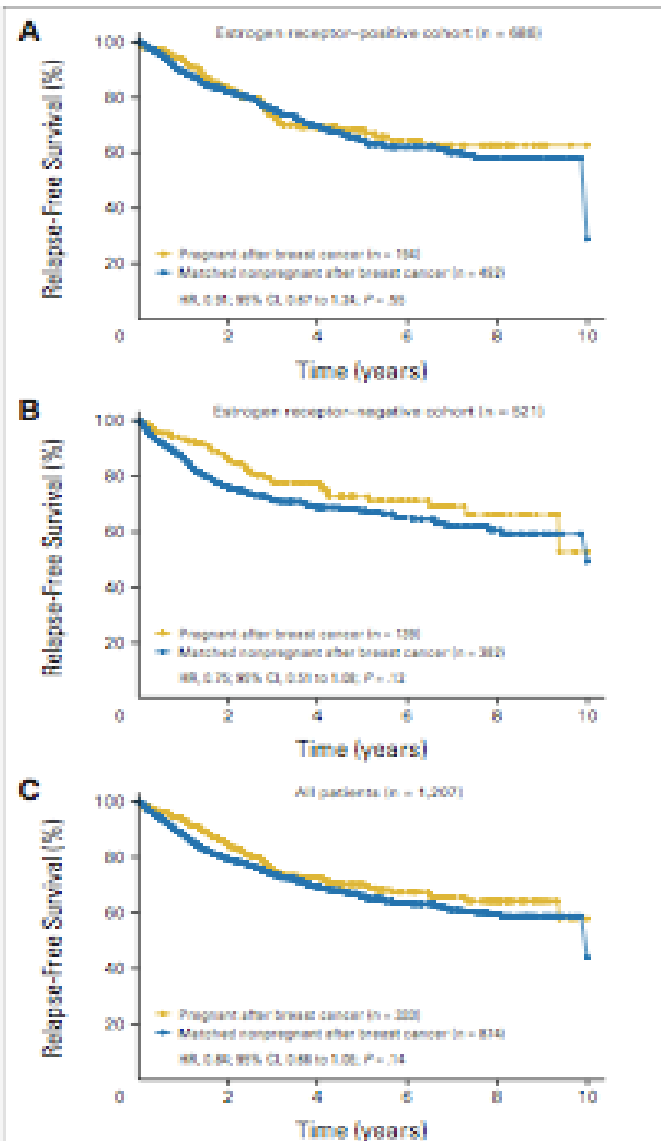
874 Kontrollpatientinnen ohne nachfolgende Schwangerschaft

Diagnosezeitraum 1977 bis 2007

Follow up nach Konzeption im median 4,7 Jahre (vergleichbar für Kontrolle)

- 56% HR positiv
- 43% nodal positiv
- 80% Chemotherapie

Ergebnisse



Prognostic Impact of Pregnancy **after** Breast Cancer

Résumé

- ✧ Eine Schwangerschaft verschlechtert die Prognose nach Brustkrebserkrankung unabhängig vom Estrogenrezeptor Status nicht
- ✧ Auch Schwangerschaften, die weniger als 2 Jahre nach Brustkrebserkrankung auftraten, führten in bisherigen Studien **nicht** zu einer Prognoseverschlechterung

„Grundsätzlich muss die Frage einer Schwangerschaft individuell mit jeder einzelnen Betroffenen unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorcharakteristika, der Ausprägung ihres Kinderwunsches und noch anstehender Therapien besprochen werden“

Eigene Erfahrungen:

Seit 2009 sind 7 Patientinnen aus unserer regelmäßigen Nachsorge bewußt nach einer Brustkrebserkrankung **schwanger** geworden. Alle Schwangerschaften endeten mit der Geburt eines gesunden Kindes, zwei der Patientinnen bekamen 2 Kinder

Die Schwangerschaften traten 2-10 Jahre nach der Erkrankung auf

Keine der Patientinnen hat bis dato ein Rezidiv erlitten
(Follow up nach Schwangerschaft 0,5 bis 10 Jahre)

4 der Frauen haben
mit der gesunden
Brust gestillt



Take home Message

- ✓ Die Assoziation von Schwangerschaft und Brustkrebs wird häufiger
- ✓ Auch während der Schwangerschaft muss jede Raumforderung sofort abgeklärt werden
- ✓ Die Operation erfolgt nach gleichen Kriterien wie außerhalb der Schwangerschaft, die Sentinelbiopsie ist erlaubt
- ✓ Eine Bestrahlung, eine antihormonelle Therapie oder eine Therapie mit Trastuzumab wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen
- ✓ Eine Chemotherapie ist bei der Mutter nach Standard durchführbar und effektiv- die Dosis wird der jeweiligen Körperoberfläche angepasst
- ✓ Die Kinder scheinen sich in jeder Hinsicht unauffällig zu entwickeln

Take home Message

Die Prognose einer Brustkrebserkrankung wird durch die

- Tumorbiologie
- Das Stadium bei Erstdiagnose
- Die optimale Therapie

beeinflußt.

**Eine Schwangerschaft hat (Stage by Stage)
keinen negativen Verlauf auf den Brustkrebsverlauf**

Offene Frage:

- ◆ 34 jährige Patientin, Z.n. Hormonrezeptor positiven Brustkrebs im 31. LJ, Z.n. Chemotherapie und Bestrahlung nach Brusterhaltung, damals Sentinelbiopsie, 1 von 4 LK positiv, aktuell Tamoxifen, regelmäßige Zyklen.
Ausgeprägter Kinderwunsch.

- 1.) Darf Tamoxifen abgesetzt werden und die Patientin versuchen, schwanger zu werden?
- 2.) Darf die Patientin eine Stimulationstherapie erhalten?

Antworten auf die Frage, wie sich die Unterbrechung der endokrinen Therapie auswirkt, wird hoffentlich die internationale Studie

„POSITIVE“

bringen

