

- ⁷ Kang H, Enzinger FM, Breslin P, et al. Soft tissue sarcoma and military service in Vietnam: a case-control study. *JNCI* 1987; 79: 693-9.
- ⁸ Enzinger FM, Weiss SW. Fibrosarcoma. In: Enzinger FM, Weiss SW, eds. *Soft tissue tumors*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1988: 201-22.
- ⁹ Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314: 1010-5.
- ¹⁰ Prummel MF, Berge RJM ten, Barrowclough H, Cejka V. Kaposi-sarcoom en dodelijke opportunistische infecties bij een homoseksuele man met een deficiënt immuunapparaat. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 820-4.
- ¹¹ Krigel RL, Friedman-Kien AE. Epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1990; 17: 350-60.
- ¹² Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Freling NJM, Schraffordt Koops H. MRI or CT in the preoperative evaluation of soft tissue tumors. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991; 110: 162-4.
- ¹³ Kern KA, Brunetti A, Norton JA, et al. Metabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. *J Nucl Med* 1988; 29: 181-6.
- ¹⁴ Haagedoorn EML, Bender W, Sleijfer DTh, Oldhoff J. *Oncologie voor de medicus practicus*. Assen: Van Gorcum, 1992: 247-53.
- ¹⁵ Gayner JL, Tan CC, Casper ES, et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity. A study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1317-29.
- ¹⁶ Enzinger FM, Weiss SW. General considerations. In: Enzinger FA, Weiss SW, eds. *Soft tissue tumors*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1988: 1-19.
- ¹⁷ Brooks JJ. Immunohistochemistry in sarcomas. In: Ryan JR, Baker LO, eds. *Recent concepts in sarcoma treatment*. Dordrecht: Kluwer, 1988: 48-58.
- ¹⁸ Fisher C. The value of electronmicroscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas: a study of 200 cases. *Histopathology* 1990; 16: 441-54.
- ¹⁹ Unnik JAM van, Coindre JM, Contesso G, et al. Grading of soft tissue sarcomas. Experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. In: Ryan JR, Baker LO, eds. *Recent concepts in sarcoma treatment*. Dordrecht: Kluwer, 1988: 7-13.
- ²⁰ Kreicbergs A, Tribukait B, Willems J, Bauer HCF. DNA flow analysis of soft tissue tumors. *Cancer* 1987; 59: 128-33.
- ²¹ Berg E van, Molenaar WM, Hoekstra HJ, Kamps WA, Jong B de. DNA-ploidy and karyotype in recurrent and metastatic soft tissue sarcomas. *Modern Pathology* 1992; 5: 505-14.
- ²² Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. Soft tissues. In: Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH, eds. *Manual for staging of cancer*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1992: 171-231.
- ²³ Hermanek P, Sobin LH. Soft tissues. In: Hermanek P, Sobin LH, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 4th ed. Berlin: Springer, 1987: 80-2.
- ²⁴ Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop* 1986; 204: 9-24.
- ²⁵ Akerman M, Rydholm A, Persson BM. Aspiration cytology of soft tissue tumors. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 402-7.
- ²⁶ Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1986; 58: 190-205.
- ²⁷ Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2659-67.
- ²⁸ Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, et al. A combination of intraarterial chemotherapy, preoperative and postoperative radiotherapy, and surgery as limb-saving treatment of primarily unresectable high-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1989; 63: 59-62.
- ²⁹ Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Oldhoff J. Results of isolated regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities. *Cancer* 1987; 60: 1703-7.
- ³⁰ Lienard D, Lejeune FJ, Delmotte JJ, Renard N, Ewalenko P. High doses of rTNF- α in combination with IFN- γ and melphalan in isolated perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 52-60.
- ³¹ Rydholm A, Gustafson P, Rooser B, et al. Limb-sparing surgery without radiotherapy based on anatomic location of soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1757-65.
- ³² Brennan MF, Hilaris B, Shiu MH. Local recurrence in adult soft tissue sarcoma. A randomized trial of brachytherapy. *Arch Surg* 1987; 122: 1289-93.
- ³³ Hoekstra HJ, Szabó BG. Chirurgie en intraoperatieve radiotherapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1840-4.
- ³⁴ Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF, Weisenburger T, Eckardt FR. Intravenous (IV) versus intraarterial (IA) adriamycin, 2800 cGY radiation and surgical excision for extremity soft tissue sarcomas; a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1990; 9: 309.
- ³⁵ Kern KA, Pass HJ, Roth JA. Surgical treatment of pulmonary metastases. In: Rosenberg SA, ed. *Surgical treatment of metastatic cancer*. Philadelphia: Lippincott, 1987: 69-101.
- ³⁶ Martini N, McCormack PM. Pulmonary resection in sarcoma metastasis. In: Ryan JR, Baker LO, eds. *Recent concepts in sarcoma treatment*. Dordrecht: Kluwer, 1988: 197-200.
- ³⁷ Mazanet R, Antman KH. Sarcomas of soft tissue and bone. *Cancer* 1991; 68: 463-73.

Aanvaard op 27 november 1992

Borstkanker tijdens de zwangerschap

K. WELVAART EN J. BENNEBROEK GRAVENHORST

Geschat wordt dat in Nederland jaarlijks 75 van de 100.000 vrouwen borstkanker krijgen; onder het dertigste jaar is mammacarcinoom vrij zeldzaam, daarboven neemt de incidentie geleidelijk toe.¹ Het voorkomen van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is zeldzaam en wordt in de literatuur geschat op 0,2-3,8% van alle patiënten met mammacarcinoom, terwijl het geschatte aantal gevallen van borstkanker die wordt ontdekt bij

vrouwen die zwanger zijn, 1 tot 3 op 10.000 bevallingen bedraagt.² De gemiddelde leeftijd van vrouwen bij wie borstkanker tijdens de zwangerschap wordt ontdekt, bedraagt 34-35 jaar.

De arts die te maken krijgt met een zwangere patiënte met een mammacarcinoom mist begrijpelijkerwijze vrijwel altijd de nodige ervaring in het te volgen beleid. Wij willen, mede aan de hand van de literatuur, ingaan op de diagnostische procedure, de therapeutische dilemma's en de prognose.

DIAGNOSTIEK

Zwangerschap resulteert in hypertrofie van de borst; bij zelfonderzoek door de vrouw, voor velen toch al een

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
Afd. Oncologische Heelkunde: prof.dr.K.Welvaart, chirurg.
Afd. Verloskunde en Gynaecologie: prof.dr.J.Bennebroek Gravenhorst, gynaecoloog.
Correspondentie-adres: prof.dr.K.Welvaart.

moeilijke zaak, wordt het vrijwel onmogelijk om kleine tumoren te ontdekken. Ook de arts die een patiënte onderzoekt, zal ervaren dat palpatie lastig is en vaak tot een onbetrouwbare waarneming leidt. Mammogrammen zijn bij een zwangere patiënte ten gevolge van de toegenomen densiteit vaak lastig te interpreteren.³ Microcalcificaties kunnen echter wel worden gezien. De aanwezigheid daarvan is alarmerend: het wijst op een mogelijk mammacarcinoom. Vrees voor schade aan de vrucht is ongegrond en het verbod mammografisch onderzoek te verrichten bij zwangere vrouwen is een obsoleet standpunt.^{4,5} Met behulp van echografie, een goedkoop en snel uit te voeren onderzoek, is men in staat een cyste te differentiëren van een solide proces. Op basis van een cytologische punctie kan een zogenaamd lactatieadeoom of een melkcyste onderscheiden worden van een carcinoom. Bij twijfel omtrent de aard van een tumor dient ten slotte een holle-naaldbiopsie te worden genomen voor histologische beoordeling.

THERAPIE

De behandeling van mammacarcinoom is bij voorkeur chirurgisch, gevolgd door bestraling (op indicatie) en adjuvante chemotherapie (eveneens op indicatie). Een chirurgische behandeling omvat een gemodificeerde radicale mastectomie, de mamma-amputatie, waarbij de borstklier te zamen met de okselklieren wordt verwijderd met behoud van de pectorale spieren. Bij relatief kleine tumoren is een borstsparende behandeling een gelijkwaardig alternatief: na chirurgische verwijdering van de tumor en de regionale okselklieren wordt de borst bestraald.

Bij een patiënte met borstkanker die zwanger is, rijst als eerste de vraag in hoeverre narcose, onmisbaar voor het chirurgische gedeelte van de behandeling, schadelijk is. Diverse onderzoeken hebben aangetoond dat narcose zonder vrees voor de gezondheid van de vrouw kan worden gegeven, geen vroeggeboorte induceert en geen teratogeen effect heeft op de vrucht.^{6,8}

Mag een zwangere patiënte borstsparend behandeld worden? Wanneer op grond van de relatief geringe afmeting van de tumor, in het algemeen een tumor met een afmeting kleiner dan 3 cm, een borstsparende behandeling wordt overwogen, dan dient men rekening te houden met de mogelijke schadelijke effecten van de bestraling op de vrucht. De kans op deze schade is vooral gedurende de eerste 3 maanden van de zwangerschap aanwezig.⁹ In deze periode dient een zwangere patiënte dus bij voorkeur niet bestraald te worden. Zou een patiënte echter de voorkeur uitspreken voor een borstsparende therapie, dan kan vrijwel steeds de postoperatieve bestraling zonder problemen naar een latere datum worden verschoven, zodat ook zwangere patiënten een borstsparende behandeling mag worden aangeboden.

Hoewel chemotherapie, meestal de combinatie cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil (CMF) als adjuvans bij het mammacarcinoom een vaste plaats heeft verworven, in het bijzonder wanneer lymfogene metastasering naar de oksel heeft plaatsgevonden, wordt deze

behandeling een zwangere patiënte gedurende het eerste trimester van de zwangerschap ontraden. Combinatiechemotherapie, in deze periode gegeven, veroorzaakt bij 17% aangeboren afwijkingen. Na deze periode wordt geen schadelijk effect meer gezien.¹⁰ Wel is dan de kans op groeiachterstand en vroeggeboorte groter dan normaal.¹¹ Wanneer het mammacarcinoom in het laatste trimester wordt ontdekt, is het wellicht te overwegen het moment van toediening van de chemotherapie uit te stellen tot na de partus. Men bedenke wel dat borstvoeding niet is toegestaan omdat chemotherapie, met name cyclofosfamide en methotrexaat, via de moedermelk neutropenie bij de pasgeborene kan veroorzaken.^{12,13}

PROGNOSE

In het verleden werd uitgegaan van de veronderstelling dat de prognose van mammacarcinoom bij een zwangere vrouw dermate slecht was dat sommigen zelfs geen mastectomie (meer) adviseerden.¹⁴⁻¹⁶ Dat zwangerschap géén nadelige invloed uitoefent op de prognose is in recentere publikaties te lezen. Wanneer zwangere patiënten met borstkanker worden vergeleken met niet-zwangere patiënten die dezelfde leeftijd en hetzelfde ziektestadium hebben, dan is er geen statistisch significant verschil in de overleving.¹⁷⁻²⁴ De prognose van het mammacarcinoom wordt bepaald door het stadium waarin de ziekte verkeert. Helaas komt door het laat stellen van de diagnose een aanzienlijk aantal patiënten pas in relatief vergevorderde stadia voor behandeling.²⁵ Uiteraard geldt dan dat de prognose slechter is dan wanneer in een vroege fase behandeling plaatsvindt.

Het beleid en de prognose bij patiënten bij wie de tumor zich in een fase bevindt dat uitgegaan wordt van een op curatie gerichte therapie verschillen in feite nauwelijks van die in de situatie dat de patiënte niet zwanger is, met uitzondering van enkele aanpassingen in de tijd waarin bestraling en (of) chemotherapie wordt toegediend. Er zijn geen aanwijzingen dat het afbreken van de zwangerschap een gunstig effect op het beloop van de ziekte heeft.^{19,26,27} Patiënten zullen niet vaak om beëindiging van de zwangerschap vragen. Een advies tot afbreken van de zwangerschap zal in het algemeen niet gegeven worden.

Indien ten tijde van het ontdekken van het mammacarcinoom sprake is van een vergevorderd tumorstadium, is de situatie anders. Wanneer hematogene metastasering niet kan worden aangetoond, vormt de okselstatus het belangrijkste prognosticum: worden in de okselklieren 1 tot 3 met tumor aangetaste klieren (door de patholoog-anatoom) aangetoond, dan is de 5- en 10-jaarsoverleving respectievelijk 65 en 40%. Bij een aantal positieve klieren van meer dan 3 dalen deze percentages naar respectievelijk 35 en 15. Wordt tumor in de hoogst gelegen okselklier (de zogenaamde okseltop) aangetoond, dan is de 5-jaarsoverleving gereduceerd tot 25% en is de 10-jaarsoverleving te verwaarlozen.¹ Zijn op het moment van eerste behandeling reeds hematogene metastasen aanwezig (longen, botten, enzovoort), dan is de gemiddelde duur van de overleving 2 jaar. Wanneer patiënten gunstig reageren op intensieve behandeling

met chemotherapie, dan kan in dit stadium de overleving met gemiddeld een jaar worden verlengd.²⁷

Het afbreken van de zwangerschap heeft zoals reeds eerder werd opgemerkt geen gunstige invloed op het beloop van de ziekte en dient dan ook op deze grond niet te worden overwogen.²⁹⁻³¹ Op grond van de slechte kansen op overleving is discussie over de indicatie voor abortus echter onvermijdelijk. Het beëindigen van de zwangerschap op grond van de slechte overlevingskans is een beslissing die in eerste instantie door de ouders zal worden genomen. Veelal zal de arts een dergelijk verzoek inwilligen.

Intensieve niet-chirurgische behandeling, vooral behandeling met chemotherapie, zal teratogene effecten hebben op de foetus indien gegeven gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Later in de zwangerschap lijkt dit risico niet aanwezig.^{32,33} Ten aanzien van loco-regionale bestraling, bestraling van het geopereerde gebied, gelden, zoals eerder opgemerkt, dezelfde risico's.

ZWANGERSCHAP NA BEHANDELING VAN EEN MAMMACARCINOOM

Door sommige auteurs wordt gesteld dat na behandeling van een vroeg mammacarcinoom (T₁N₀M₀) zwangerschap niet ontraden hoeft te worden, zij adviseren een arbitraire periode van 2 jaar te wachten. De tijdsduur tussen behandeling en zwangerschap lijkt echter niet van groot belang.²² In de literatuur wordt zelfs melding gemaakt van een verbeterde overlevingskans van mammacarcinopatiënten die na de behandeling zwangerschappen voleindigden ten opzichte van patiënten bij wie dat niet het geval was.¹⁸ Indien er sprake is van een verder gevorderd stadium (stadium II of III) wordt de ouders soms een zwangerschap afgeraden om sociaal-ethische redenen, aangezien de prognose quoad vitam van deze patiënten over het algemeen zeer slecht is.¹⁹ De keus om zwanger te worden, ligt naar ons gevoel echter in de eerste plaats bij de vrouw en haar partner, de arts dient zich hierbij te beperken tot een voorlichtende en ondersteunende taak.

LITERATUUR

- Zwaveling A. Mammatumoren. In: Zwaveling A, Bosman FT, Schaberg A, Velde CJH van de, Wagener DJTh, red. *Oncologie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1991: 374-406.
- Wallack MK, Wolf Jr JA, Bedwinek J, et al. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer* 1983; 7: 1-58.
- Klamer MMH. Pregnancy and breast cancer. *South Med J* 1983; 76: 1008-90.
- Pochin EE. Why be quantitative about radiation risk estimates? Lecture No 2. The Lauriston S Taylor lecture series in radiation protection and measurement. National Council on Radiation Protection and Measurements, 1978.
- Feig SA. Low-dose mammography: assessment of theoretical risk. In: Feig SA, McLelland R, eds. *Breast carcinoma: current diagnosis and treatment*. New York: Masson, 1983: 69-76.
- Pederson H, Finster M. Anesthetic risk in the pregnant surgical patient. *Anesthesiology* 1979; 51: 439-51.
- Lloyd Jr TS. The safety of surgical operations during pregnancy. *South Med J* 1965; 58: 179-83.

- Brody JB, Cohen EN, Brown Jr BW, Wu ML, Whitcher C. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1165-7.
- Dekaban AS. Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. I. *J Nucl Med* 1968; 9: 471-7.
- Loprinzi C. Pregnancy poses tough questions for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 900-2.
- Krepart GR, Lotocki RJ. Chemotherapy during pregnancy. In: Allan HH, Nisker JA, eds. *Cancer in pregnancy*. New York: Futura, 1986: 69-88.
- Beeley L. Drugs and breast feeding. *Clin Obstet Gynaecol* 1981; 8: 291-5.
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 781-7.
- Kilgore AR. Tumors and tumor-like lesions in the breast in association with pregnancy and lactation. *Arch Surg* 1929; 18: 2079-98.
- Harrington SW. Carcinoma of the breast. Results of surgical treatment when the carcinoma occurred in the course of pregnancy or lactation and when pregnancy occurred subsequent to operation (1910-1933). *Ann Surg* 1933; 106: 690-700.
- Haagsen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1943; 118: 859-70.
- Horsley JS, Alrich EM, Wright CB. Carcinoma of the breast in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 1969; 169: 839-43.
- Peters MV, Meakin JW. The influence of pregnancy in carcinoma of the breast. *Prog Clin Cancer* 1965; 1: 471-93.
- Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221-4.
- Peters MV. The effect of pregnancy in breast cancer. Prognostic factor in breast cancer. In: Forrest APM, Kunkler PB, eds. *Baltimore: Williams & Wilkins, 1968: 65-90*.
- Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986; 73: 607-9.
- King RM, Welch JS, Martin Jr JK, Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 228-32.
- Petrek JA, Dukoff RBA, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869-72.
- Barnavon Y, Wallack MK. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 347-52.
- Mellemgaard A, Ewertz M, Lynge E. The association between risk of breast cancer and age at first pregnancy and parity in Maribo County, Denmark. *Acta Oncol* 1990; 29: 705-8.
- Kitchen PR, McLennan R. Breast cancer and pregnancy. *Med J Aust* 1987; 147: 337-9.
- Mignot L, Morvan F, Berdah J, et al. Grossesses après cancer du sein traité. Résultats d'une étude cas-témoins. *Presse Med* 1986; 15: 1961-4.
- Clark GM, Sledge Jr GW, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 55-61.
- Donegan WL. Mammary carcinoma in pregnancy. In: Hall EJ, ed. *Radiobiology for the radiologist*. New York: Harper & Row, 1978: 397.
- Donegan WL. Mammary carcinoma in pregnancy. In: Spratt JS, Donegan WL, eds. *Major problems in clinical surgery*. Philadelphia: Saunders, 1967: 170.
- Hoover Jr HC. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 1151-63.
- Ortega J. Multiple agent chemotherapy including bleomycin of non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Cancer* 1977; 40: 2829-35.
- Lergier JE, Jiménez E, Maldonado N, et al. Normal pregnancy in multiple myeloma treated with cyclophosphamide. *Cancer* 1974; 34: 1018-22.

Aanvaard op 19 november 1992