

Mammacarcinoom tijdens de zwangerschap

HUIDIGE INZICHTEN IN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

Marije Slingerland, Judith R. Kroep, Gerrit-Jan Liefers, Astrid N. Scholten en J.W.R. (Hans) Nortier

Dames en Heren,

Ruim 5% van de vrouwen bij wie mammacarcinoom wordt geconstateerd, is jonger dan 40 jaar.¹ Door de maatschappelijke trend om zwangerschap uit te stellen tot latere leeftijd worden we steeds vaker geconfronteerd met mammacarcinoom optredend tijdens een zwangerschap. In 1993 beschreven Welvaart en Bennebroek Gravenhorst in het *Tijdschrift* de stand van zaken rond diagnose, therapie en prognose van mammacarcinoom in de zwangerschap op dat moment.² In deze klinische les beschrijven wij 2 patiënten bij wie in de zwangerschap mammacarcinoom werd vastgesteld en gaan wij in op de huidige inzichten in diagnostiek en behandeling.

Patiënt A, een 36-jarige vrouw, kwam bij de internist met dyspneu, hoesten, vermoeidheid en verminderde eetlust. Op 28-jarige leeftijd was zij behandeld voor een rechtszijdig mammacarcinoom (infiltrerend ductaal carcinoom, stadium pT₁N₁M₀, positief voor oestrogeenreceptor en progestageenreceptor, geen overexpressie van humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2)). Er was destijds gekozen voor een mastectomie met schildwachtklierprocedure gevolgd door een okselklierdissectie, waarbij 3 van de in totaal 24 lymfklieren tumorpositief waren. Vervolgens was zij met adjuvante chemotherapie behandeld, bestaande uit 4 kuren doxorubicine en cyclofosfamide gevolgd door 2 jaar adjuvante hormonale therapie met gosereline en 5 jaar met tamoxifen. Bij klinisch genetisch onderzoek werd geen *BRCA1*- of *-2*-mutatie aangetoond.

Op het moment van presentatie was patiënte 27 weken zwanger. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-acuut-zieke vrouw. Bij onderzoek van de longen werd rechts basaal een demping geconstateerd. De lever was vergroot. In de linker mamma was een zwelling palpabel. Bij laboratoriumonderzoek werden cholestatische leverfunctiestoornissen gevonden. De thoraxfoto toonde rechtszijdig pleuravocht, verdacht voor pleuritis carcinomatosa. Echografie van de buik toonde een forse hoeveelheid echo-arme partijen in een vergrote lever, passend bij levermetastasen. Een echo van de linker mamma toonde 3 grillige, echo-arme laesies en eveneens een vergrote lymfklier in de linker oksel. Het histologische biopt van de linker mamma liet een infiltrerend ductaal adenocar-

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Klinische Oncologie: drs. M. Slingerland, dr.

J.R. Kroep, prof.dr. J.W.R. Nortier, oncologen; dr.

A.N. Scholten, radiotherapeut.

Afd. Heelkunde: dr. G.J. Liefers, chirurg.

Contactpersoon: drs. M. Slingerland

(m.slingerland@lumc.nl).

cinoom zien, oestrogeen- en progesteroneenreceptor-positief, zonder overexpressie van HER2. Gezien de zwangerschap werd afgezien van een skeletscintigrafie en een CT-scan.

Patiënte werd behandeld met 3 kuren doxorubicine en cyclofosfamide. Zij beviel na een zwangerschapsduur van 37 4/7 weken van een gezonde zoon. Na de bevalling werd stadiëringsonderzoek verricht middels skeletscintigrafie en een CT-scan van thorax en abdomen. Behalve de echografisch aangetoonde levermetastasen, waren er ook diffuse skeletmetastasen aanwezig. In verband met het risico op cardiomyopathie veroorzaakt door doxorubicine werd de behandeling voortgezet met 3 kuren cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluorouracil (CMF) en het bisfosfonaat pamidronaat. Na deze behandeling werd een partiële remissie vastgesteld, waarna de behandeling werd voortgezet met gosereline in combinatie met anastrozol, een aromataseremmer. Na ruim 1 jaar was er echter enige toename van de levermetastasen. Vervolgens werd patiënte behandeld met capecitabine, waarop opnieuw een partiële remissie van de levermetastasen optrad. Enkele maanden nadat zij 10 kuren capecitabine gekregen had, verkeerde patiënte in een zeer goede klinische conditie en kreeg zij geen behandeling meer. Haar ziekte was stabiel; zij werd wel regelmatig gecontroleerd. Haar zoon maakte het goed.

Patiënt B, een 30-jarige vrouw, bezocht de mammapoliekliniek in verband met een palpabele afwijking in de linker mamma bij een zwangerschapsduur van 11 weken. Lichamelijk onderzoek toonde een vaste zwelling craniaal van de linker tepel.

In verband met de zwangerschap werd besloten alleen een echografie te laten maken. De afwijking had een diameter van 1,4 cm en paste bij niveau 4 volgens het 'Breast imaging-reporting and data system'(BIRADS); het was onzeker of de afwijking maligne was. Bij onderzoek van het cytologisch punctaat leek het beeld in eerste instantie op een lactatie-adenoom. Histologisch onderzoek van een biopt liet echter een infiltrerend ductaal carcinoom zien.

Met patiënte werden de verschillende behandelmogelijkheden besproken. Gezien de grootte van de tumor kwam zij niet voor neo-adjuvante chemotherapie in aanmerking. Aan haar werd uitgelegd dat zowel een ablatieve behandeling met reconstructie als een borstsparende behandeling met lumpectomie en radiotherapie dezelfde kans op curatie gaven. Patiënte koos voor een borstsparende behandeling en onderging een lumpectomie en schildwachtkliercprocedure met technetium. Pathologisch onderzoek toonde een infiltrerend ductaal carcinoom met een diameter van 1,3 cm, differentiatie graad II volgens de indeling van Bloom en Richardson, sterk

positief voor zowel de oestrogeen- als de progesteroneenreceptor en zonder overexpressie van HER2. In de schildwachtklier werd een geïsoleerd cluster van tumorcellen gezien.

Zij begon met radiotherapie toen zij 19 weken zwanger was (21 fracties van 2,2 Gy op de mamma en een boost van 2,66 Gy); op grond van de grootte en de gradering van de tumor kwam zij in aanmerking voor adjuvante chemotherapie, en na de bevalling voor adjuvante hormonale therapie. Na afloop van de radiotherapie, tijdens de zwangerschap, kreeg zij 4 kuren doxorubicine en cyclofosfamide. Haar zwangerschap verliep voorspoedig en zij beviel van een gezonde zoon. Na de bevalling kreeg zij nog 4 kuren docetaxel. Zij is verwezen naar de klinische geneticus.

BESCHOUWING

ZWANGERSCHAPSGEASSOCIEERD MAMMACARCINOOM

Onder een zwangerschapsgeassocieerd mammacarcinoom ('pregnancy associated breast cancer', PABC) wordt mammacarcinoom bedoeld optredend tijdens of in het eerste jaar na de zwangerschap. De incidentie wordt geschat op 0,2-3,8% van alle mammacarcinomen.³ Dit betreft jaarlijks 20-60 patiënten in Nederland. Door veranderingen in de mamma als gevolg van de zwangerschap – 80% van de afwijkingen is hierbij benigne – en door beperkingen in de diagnostische mogelijkheden is het stellen van de diagnose 'mammacarcinoom' bij zwangere vrouwen moeilijker.

Van oudsher wordt mammacarcinoom tijdens de periode van zwangerschap of lactatie geassocieerd met een slechte prognose.⁴ Een recent literatuuroverzicht laat zien dat onder zwangere vrouwen met een mammacarcinoom de frequentie van *BRCA1*- of *-2*-mutaties bijna 2 maal zo hoog is (9 in plaats van 5%) als onder niet-zwangere vrouwen. Tevens komen hormoonreceptor-negatieve en HER2-positieve tumoren bij zwangere vrouwen vaker voor.⁵ In de meeste studies die corrigeren voor deze factoren en het ziektestadium wordt geen verschil in de prognose van mammacarcinoom tussen zwangere en niet-zwangere vrouwen gevonden, vooral voor de patiënten met mammacarcinoom in een laag stadium.⁶⁻⁸ De gerapporteerde slechtere prognose berust waarschijnlijk op een ongunstig stadium van de tumor op het moment van diagnose – een gevolg van het laat ontdekken van mammacarcinoom door veranderingen in het borstklierweefsel bij zwangerschap – en niet op een nadelige beïnvloeding door de zwangerschap.

Over de langetermijngevolgen voor het kind van chemotherapie tijdens de zwangerschap zijn tot op heden weinig gegevens bekend. Op korte termijn is dit zeker veilig.⁵ Het adviseren van zwangerschapsafbreking is dan ook

niet gerechtvaardigd. Gezien de risico's zijn de diagnostiek en behandeling van het zwangerschapsgeassocieerd mammacarcinoom echter bij uitstek multidisciplinair. Naast het mammateam moeten hierbij ook een gynaecoloog-perinatoloog en kinderarts-neonatoloog betrokken zijn. De diagnostiek en behandeling dienen gecentraliseerd plaats te vinden in een centrum met voldoende expertise. Het spreekt vanzelf dat begeleiding in verband met de psychische gevolgen die patiënten ervaren, onmisbaar is.

Om beter inzicht te krijgen in behandeling van het zwangerschapsgeassocieerd mammacarcinoom en het effect van de behandeling op het kind en de moeder loopt via de landelijke Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG) een registratiestudie waarbij prospectief en retrospectief gegevens worden verzameld. Tevens loopt vanuit Leuven een Europese registratiestudie naar de farmacokinetiek van chemotherapie in de zwangerschap en de relatie met korte- en langetermijngevolgen voor het kind.

DIAGNOSTIEK

Radiologische diagnostiek is mogelijk met inachtneming van het 'as low as reasonable achievable' (ALARA)-principe: mammografie en echografie voor locoregionale diagnostiek, en conventioneel stadiëringsonderzoek (X-thorax, echografie van de lever en skeletscintigrafie) alleen bij locoregionaal uitgebreide ziekte of verdenking op metastasen. Mammografie wordt echter bemoeilijkt door de toegenomen densiteit van het mammaeefsel; op de echografie heeft dit minder invloed. Men kan de patiënt bij mammografie ter geruststelling een loodschort aanbieden, hoewel de foetale dosis hierbij te verwaarlozen is (< 0,001 mSv).

MRI en ¹⁸fluorodeoxyglucose(FDG)-PET-CT worden niet geadviseerd: MRI in de zwangerschap is moeilijk te beoordelen en bij FDG-PET-CT is de foetale dosis beduidend hoger (20-45 mSv) dan bij conventioneel stadiëringsonderzoek. Cytologisch en histologisch onderzoek is betrouwbaar, waarbij echter zowel fout-negatieve uitslagen – 'sampling error' door de grote en gestuwde mamma – als fout-positieve uitslagen door toegenomen klierweefselproliferatie kunnen voorkomen. De patholoog moet nadrukkelijk geïnformeerd worden over de zwangere of lacterende status van de patiënt.

BEHANDELING

De behandeling van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is afhankelijk van het ziektestadium en de zwangerschapstermijn. Bij lokale behandeling van mammacarcinoom in de zwangerschap kan, mits dit cosmetisch verantwoord is, een mammasparende therapie of een mastectomie verricht worden; bij de mastectomie kan desgewenst onmiddellijk of op termijn reconstructie

plaatsvinden. Als er een indicatie is voor de schildwacht-klierprocedure, kan deze zonder patentblauw – in verband met allergische reacties – verantwoord worden uitgevoerd in alle stadia van de zwangerschap.

Radiotherapie In tegenstelling tot wat vaak gesteld wordt, is therapeutische radiotherapie tijdens het 1e en 2e trimester van de zwangerschap niet onmogelijk. Men moet zich hierbij realiseren dat de foetus gevoeliger is voor eventuele schade door radiotherapie dan de moeder en dat de eventuele schade ernstiger is naarmate de zwangerschap jonger is (tabel). Bij een jonge zwangerschap is de uterus echter kleiner en ligt deze verder af van de radiotherapievelen, waardoor de totale foetale dosis beperkt kan worden.⁵ Als radiotherapie bij een zwangere patiënte wordt overwogen, kan men de dosis door afscherming van de uterus met 50-75% reduceren.⁹ Om het risico van bestralingsschade voor de foetus in te schatten, moet met behulp van een fantoom berekend worden wat de uiteindelijke uterusdosis is met en zonder afscherming.

Chemotherapie met 5-fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide (FAC), 5-fluorouracil, epirubicine en cyclofosfamide (FEC) of doxorubicine en cyclofosfamide tijdens het 2e en 3e trimester van de zwangerschap is mogelijk; als chemotherapie nodig is hebben deze regimes de voorkeur.⁵ Taxanen toegediend tijdens de zwangerschap lijken vooralsnog veilig.¹⁰ Methotrexaat moet vermeden worden tijdens de zwangerschap in verband met het risico op abortus en foetale schade. Na een amenorroeduur van 35 weken dient men geen chemotherapie te geven wegens risico op neutropenie rond de partus. Bij patiënt B werd gekozen voor 4 kuren met de combinatie doxorubicine en cyclofosfamide tijdens de zwangerschap en nog 4 kuren met een taxaan na de bevalling. Patiënte kwam, ook gezien haar leeftijd, voor zowel antracycline- als taxaan-bevattende adjuvante chemo-

TABEL Effecten van blootstelling aan radiotherapie en het risico op afwijkingen voor foetussen in utero, vergeleken met het spontaan voorkomen van deze afwijkingen¹⁵

tijd na conceptie in weken	effect	risico per 0,01 Gy; %	spontane voorkomen; %
0-2	intra-uteriene vruchtdood	0,1-1	30-60
3-8	malformatie	0,5	6
8-15	mentale retardatie IQ-afname	0,4	0,5
16-25	mentale retardatie IQ-afname	0,1	0,5
0-38	leukemie en solide tumoren op kinderleeftijd	0,3-0,4	0,2-0,3

LEERPUNTEN

- Ruim 5% van de vrouwen bij wie mammacarcinoom wordt geconstateerd, is jonger dan 40 jaar.
- Doordat vrouwen steeds vaker de zwangerschap uitstellen tot latere leeftijd, zien we steeds vaker een mammacarcinoom optreden tijdens een zwangerschap.
- Een zwangere vrouw met een mammacarcinoom kan een volledige behandeling met chirurgie, radiotherapie en chemotherapie tijdens de zwangerschap ondergaan zonder noemenswaardige belasting voor de foetus.
- Als het mammacarcinoom adequaat behandeld wordt, beïnvloedt zwangerschap de prognose zeer waarschijnlijk niet.
- Zwangerschap na een in opzet curatieve behandeling van een mammacarcinoom heeft geen nadelig effect op de recidiefkans.

therapie in aanmerking.¹¹ Hormonale therapie (tamoxifen en luteïniserend-hormoon-‘releasing’-hormoon(LHRH)-analoga) is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap, in verband met het risico op abortus en congenitale afwijkingen. Dit geldt ook voor trastuzumab. In de literatuur zijn 14 patiënten beschreven die dit middel tijdens de zwangerschap kregen; bij 8 van hen trad oligo- of anhydramnion op en bij 4 van de 14 patiënten intra-uteriene vruchtdood.⁵

ZWANGERSCHAP NA MAMMACARCINOOM

Bij veel patiënten en behandelaars bestaat aarzeling over de wenselijkheid van een zwangerschap na behandeling voor mammacarcinoom. De hoge hormoonspiegels tijdens zwangerschap zouden de groei van eventueel aanwezige micrometastasen van een hormoongevoelige tumor kunnen stimuleren.

In verscheidene retrospectieve studies – voornamelijk patiënt-controle-onderzoek – is het effect onderzocht van zwangerschap op de ziektevrije of totale overleving van vrouwen die eerder behandeld waren voor mammacarcinoom.¹² Vrijwel al deze studies laten zien dat zwangerschap na behandeling voor mammacarcinoom geen negatief effect heeft op de overleving. In een recent gepubliceerde meta-analyse wordt zelfs een beschermend effect van zwangerschap na de behandeling van mammacarcinoom aangegeven, met een risicoreductie op overlijden van 41% (gepoold relatief risico: 0,59; 90%-BI: 0,50-0,70).¹³ Deze verbetering zou te verklaren zijn door mogelijke allo-immunitas van de moeder met foetale antigenen die overeenkomen met mammacarcinoom-antigenen. Deze conclusie is echter controversieel door mogelijke selectiebias – het zogenaamde ‘healthy mother’-fenomeen – en het retrospectieve karakter van de studies.

Bij patiënten die een indicatie hebben voor adjuvante hormonale behandeling bestaat het risico dat deze behandeling te vroeg wordt gestaakt wegens een zwangerschapswens. In een gerandomiseerd onderzoek waarbij adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende 2 jaar werd vergeleken met tamoxifen gedurende 5 jaar, was het optreden van metastasen op afstand 26% lager bij de patiënten die 5 jaar met tamoxifen waren behandeld.¹⁴

Dames en Heren, wij beschrijven hier 2 patiënten bij wie in de zwangerschap mammacarcinoom werd vastgesteld. Patiënt A laat zien dat het beloop van gemetastaseerd mammacarcinoom in de zwangerschap zeker niet ongunstig hoeft te zijn. Patiënt B illustreert dat radiotherapie een optie is in de zwangerschap als een ablatio mammae niet wenselijk is voor patiënt.

Als bij een zwangere vrouw een mammacarcinoom gediagnosticeerd wordt, is een volledige behandeling met chirurgie, radiotherapie en chemotherapie tijdens de zwangerschap mogelijk zonder noemenswaardige belasting voor de foetus, zelfs als het mammacarcinoom vroeg in de zwangerschap ontdekt wordt. Ondanks de betrekkelijk gunstige gegevens over de mogelijkheden van behandeling van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap, is dit niet zonder risico's. Mammacarcinoom tijdens de zwangerschap komt weinig voor en de patiënt moet uitgebreid psychosociaal begeleid worden. Hierbij is het van belang om een persoonlijk multidisciplinair advies te geven dat gebaseerd is op de risico's en baten voor de moeder én de risico's van diagnostiek en behandeling voor het kind. Tevens verdient het aanbeveling de behandeling te centraliseren.

Als een patiënte met mammacarcinoom adequaat behandeld wordt, beïnvloedt zwangerschap de prognose zeer waarschijnlijk niet. Zwangerschap na een in opzet curatieve behandeling van mammacarcinoom heeft geen nadelig effect op de recidiefkans. Er zijn eerder aanwijzingen voor het omgekeerde.

Het verdient aanbeveling om alle patiënten bij wie mammacarcinoom tijdens of kort na de zwangerschap wordt gediagnosticeerd en behandeld, in een registratiestudie op te nemen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 juli 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A5286

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Siesling S, van der Aa MA, Coebergh JW, Pukkala E. Time-space trends in cancer incidence in the Netherlands in 1989-2003. Working Group of the Netherlands Cancer Registry. *Int J Cancer*. 2008;122:2106-14.
- 2 Welvaart K, Bennebroek Gravenhorst J. Borstkanker tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1993;137:538-40
- 3 Wallack MK, Wolf JA Jr, Bedwinek J, et al. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer*. 1983;7:1-58.
- 4 Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:1865-72.
- 5 Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46:3158-68.
- 6 Gemignani ML, Petrek JA. Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. *Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis and Treatment*. *Breast J*. 2000;6:68-73.
- 7 Keleher AJ, Theriault R, Gwyn K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg*. 2002;194:54-64.
- 8 Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersten B. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008;47:545-9.
- 9 Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:386-91.
- 10 Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21:425-6.
- 11 Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432-44.
- 12 Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al; International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:1671-5.
- 13 Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011;47:74-83.
- 14 Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1543-9.
- 15 Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6:328-33.