

Diagnostik, behandling og prognose ved brystkræft i graviditeten

Pernille Strecker Lund, Iselin Saltvig, Mette Holmqvist Oldenburg & Steen Henrik Matzen

STATUSARTIKEL

Plastikkirurgisk og Brystkirurgisk Afdeling, Sjællands Universitethospital, Roskilde

Ugeskr Læger
2018;180:V09170665

Med en prævalens på 1:3.000 [1-3] er brystkræft den næsthøjest forekomne cancerform hos gravide kvinder. Risiko for brystkræft stiger med alderen, hvorfor det forventes, at antallet af kvinder, som får diagnosticeret brystkræft under en graviditet, vil stige i takt med, at genetiske nedsæddelser for førstegangsfødende stiger [1, 3-6].

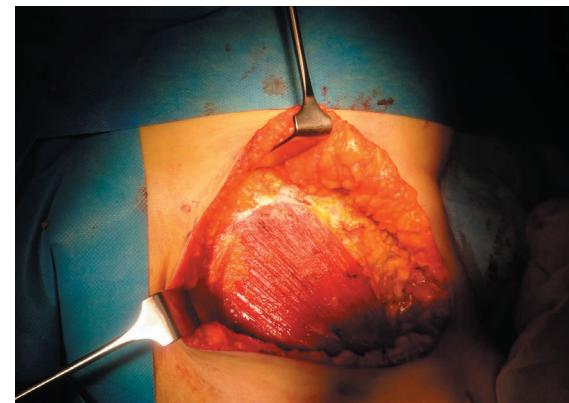
Diagnose og behandling af brystkræft hos gravide kræver en multidisciplinær indsats [7]. Målet er at yde den bedst mulige behandling af kvinden, samtidig med at risikoen for fosteret minimeres.

Diagnostik af brystkræft hos gravide og ammende er særligt udfordrende bl.a. på grund af de hormonbetingede fysiologiske forandringer, som brystet gennemgår under graviditet og laktation [3, 4, 6]. Disse forandringer medfører ofte en forsinkelse af diagnosen, hvilket kan betyde, at sygdommen på diagnosetidspunktet er avanceret [2, 5, 6, 8]. Gravide kvinder har to en halv gang større risiko end ikkegravide for at have en avanceret form for brystkræft på diagnosetidspunktet [5].

Diagnosticering af brystkræft foregår i hele landet ud fra Danish Breast Cancer Cooperative Groups retningslinjer. Hjørnestenen i den diagnostiske proces er tripeltesten, som består af palpation, billeddiagnostik og biopsi [9].

PATOLOGI

Brystkræft i graviditeten ligner histopatologisk og immunhistokemisk brystkræft hos ikkegravide i samme aldersgruppe [5, 6]. Den hyppigst fundne type af brystkræft er hos gravide som hos ikkegravide invasivt duktaalt karcinom efterfulgt af invasivt lobulært karcinom [1-3, 5, 6]. Hos gravide ses færre østrogen- og proge-



Mastektomioperation. Pectoralmuskulatur efter fjernelse af brystvævet.

steronreceptorpositive cancere end hos ikkegravide i samme aldersgruppe [1, 3].

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive tumorer findes i 10-25% af alle brystkræfttilfælde. Hvis men ser på tumorer hos kvinder under 35 år, er 25-50% HER2-positive. Til sammenligning er der fundet HER2-positive tumorer hos 28-58% af brystkræfttilfældene hos gravide kvinder. Der er altså ikke fundet signifikant forskel mellem incidensen af HER2-positive tumorer hos gravide og ikkegravide kvinder i samme aldersgruppe [5, 10].

UDREDNING OG DIAGNOSTIK

Den mest almindelige kliniske tegn på brystkræft under en graviditet er, som hos ikkegravide, en smertefri tumor. De hormonelle forandringer under graviditet og amning medfører dog tættere brystvæv, hvorfor små tumorer ikke umiddelbart opdages ved palpation. Desuden vil sekretion fra brystvorten i denne periode ikke nødvendigvis medføre undersøgelse eller mistanke om malignitet [1, 6].

Billeddiagnostiske undersøgelser udsætter patienterne for ioniserende stråling, som i for høje koncentrationer kan medføre malformationer hos fosteret og foerstød [5, 6]. Bestrålning i doser over 2,5 Gy medfører malformationer, mens doser over 3,0 Gy kan medføre foerstød. Doser under 0,1 Gy udsætter ikke fosteret for øget risiko. Mammografi af gravide udgør derved

HOVEDBUDSKABER

- Graviditetsbetingede forandringer i brystet gør diagnostik af brystkræft hos gravide særligt udfordrende.
- Graviditeten har primært betydning for, at brystkræft hos gravide diagnosticeres senere end hos ikkegravide. Endvidere er sygdommen oftere mere fremskreden ved diagnosen.
- Gravide med brystkræft skal ikke nødvendigvis mastektomeres. Der kan fortages brystbevarende operationer.
- Abort forbedrer ikke kvindens prognose.
- Amning frarådes under kemoterapi, biologisk behandling, endokrin behandling og stråleterapi.

ikke nogen risiko for misdannelser hos fosteret [1, 3, 5]. Grundet øget væskeindhold, vævstæthed og ændret fedtdistribution i det gravide og lakterende bryst er mammografiens sensitivitet nedsat til 63-78% [1, 2, 5]. Mammografi er altså af begrænset diagnostisk værdi hos gravide og ammende. Til diagnosticering af brystkræft hos gravide er UL-skanning at foretrække, da denne billeddiagnostiske undersøgelse, også i graviditeten, har høj specifitet og sensitivitet. Derudover er UL-skanning uden risiko for fosteret [2, 5, 6].

Mammografi kan efterfølgende benyttes med henblik på at udelukke en eventuel bilateral og/eller multifokal sygdom og har derfor stadig en plads i diagnostikken af brystkræft hos gravide og ammende [5, 6].

MR-skanning indgår ikke rutinemæssigt i primær-diagnostik af brystkræft, men benyttes for at undersøge, om der forefindes mikroforkalkninger, som kan være tegn på duktalt carcinoma in situ. Ved behov for MR-skanning med kontrast bør man overveje kontrastmidler, som ikke er gadolinumbaserede, da gadolinum kan krydse blod-placenta-barrieren og i dyreforsøg er fundet at være teatogen [1-3, 5, 6].

Mistanke om metastaser og undersøgelse heraf kræver CT af thorax og abdomen, alternativt røntgenoptagelse af thorax og UL-skanning af leveren, hvilket er at fortrække hos gravide.

Finnålsaspiration er usikker hos gravide.

Grovnålsbiopsi er den fortrukne metode til udredning af tumorer, som ikke opfylder kriterierne for simple cyster – også hos gravide [6]. Under en graviditet og amning ses dog atypisk cytologi i brystvævet, og det er derfor vigtigt, at den undersøgende patolog er informeret om, at biopsien er taget fra brystet hos en gravid eller ammende [2, 6]. Endelig vil biottering i brystet hos en gravid eller ammende medføre risiko for infektion og dannelse af mælcefistler [2]. Sidstnævnte er dog et sjældent fænomen [6]. **Tabel 1** viser de diagnostiske muligheder hos henholdsvis gravide og ikkegravide.

BEHANDLING

TABEL 1

De diagnostiske muligheder hos henholdsvis ikkegravide og gravide.

Diagnostik	Ikkegravide	Gravide
Ultralyd	+	+
Mammografi	+	+
Biopsi	+	+
CT af thorax og abdomen	+	+/- ^a
MR	+	+/- ^b

a) Undgås om muligt, røntgenundersøgelse af thorax og ultralydundersøgelse af leveren foretrækkes hos gravide.

b) Gadoliniumbaseret MR-kontrast bør undgås.

TABEL 2

En sammenligning af behandlingsmuligheder hos ikkegravide og gravide.

Behandling	Ikkegravide	Gravide
Operation	+	+
Stråleterapi	+	-
Kemoterapi	+	+ ^a
Endokrin terapi	+	-
Biologisk terapi	+	-

a) Efter 1. trimester.

I konventionel behandling af brystkræft indgår en kombination af kirurgi, stråleterapi, kemoterapi, endokrin terapi og biologisk terapi afhængigt af tumortype, -alder og -udbredelse. Behandling af brystkræft under en graviditet bør være så lig den konventionelle behandling som muligt [5]. Behandlingen afhænger selvfølgelig af tumoren og udbredelsen, men også af gestationsalder. Behandling af brystkræft under en graviditet nedsætter behovet for tidlig igangsættelse af fødslen og derved fødsel af præmature børn [6]. I **Tabel 2** ses en sammenligning af behandlingsmuligheder hos gravide og ikkegravide.

KIRURGI

Kirurgisk behandling af brystkræft hos gravide kan fortages efter stort set samme retningslinjer som hos ikkegravide patienter. Behandlingen har vist sig at være sikker for både den gravide og fosteret i alle trimestre [2, 3, 6, 11]. Kirurgisk behandling er dog som altid behæftet med risiko for komplikationer, herunder blødning og infektionsrisiko. Ved begge disse tilstande kan der ses føtale bivirkninger [6]. Hos gravide kan graviditetsbetingede fysiologiske forandringer, såsom øget koagulation og blodvolumen samt nedsat lungekapacitet, komplikere den operative behandling yderligere [2].

Da både graviditet og cancer medfører øget risiko for trombose, bør man ved kirurgisk behandling af gravide patienter med brystkræft overveje tromboseprofylakse [6].

Der kan fortages brystbevarende operationer hos gravide med brystkræft, på trods af at stråleterapi ikke er anbefalet under graviditeten. Kemoterapi kan benyttes efter første trimester, og stråleterapi kan udsættes til efter fødslen. Gravide med brystkræft skal altså ikke nødvendigvis mastektomeres [5, 6].

Sentinel node-diagnostik kan foretages under graviditeten. Det er fundet sikkert at bruge technetiumbaseert sporstof. Dog er der ved benyttelse af methylenblå, som rutinemæssigt bruges sammen med technetium i *sentinel node*-diagnostik, en lille risiko for anafylaksi hos kvinden, hvorfor det ikke anbefales at benytte blå-

farvning i *sentinel node*-diagnostik under en graviditet [3, 6, 12, 13].

STRÅLETERAPI

Det frarådes at anvende stråleterapi til gravide, da fosteret herved udsættes for ioniseret stråling i en koncentration, som kan føre til malformationer og fosterdød. Den mængde stråling, som fosteret udsættes for, er ligefrem proportional med gestationsalder, da fosteret gennem graviditeten vokser og derved nærmer sig strålefældet [2].

Stråleterapi i en graviditet kan desuden medføre øget risiko for strålingsrelateret cancere i barndommen, herunder leukæmi [6, 14]. Stråleterapi bør derfor udsættes til efter fødslen. Desuden frarådes amning under stråleterapi [3].

KEMOTERAPI

Kemoterapi anbefales generelt til helt unge kvinder med brystkræft, og dette gælder også under en graviditet [6]. Det er vigtigt at forholde sig til gestationsalder i behandlingen herunder administration af kemoterapi, da alle former for kemoterapi frarådes i første trimester pga. risiko for abort og kongenite malformationer hos fosteret.

I første trimester er der under befrugtnings- og implantationsfasen øget risiko for abort, og under organogenesen er der risiko for udvikling af kongenite malformationer.

I andet og tredje trimester foregår der primært fostervækst og modning. Kemoterapi kan administreres i denne periode. Der er dog fundet sammenhæng mellem indgift af kemoterapi og lav fødselsvægt, *intrauterine growth restriction* (IUGR), neonatal død samt præmaturitet [5, 6, 15-17]. Desuden ses *haemopoietic suppression*, *neutropeni* hos den nyfødte ved behandling med kemoterapi sent i tredje trimester [6]. Kemoterapi bør derfor ikke administreres efter uge 35, og der bør gå 2-3 uger fra sidste kemoterapikur til fødslen for at undgå neutropeni og anæmi [1, 3, 5, 18].

Amning frarådes under kemoterapi, da nogle af stofferne ophobes og udskilles i mælken [6]. Cyclophosphamid, methotrexat, doxorubicin og cisplatin kan alle måles i modermælken hos ammende kvinder. Der er desuden rapporteret om neutropeni hos et spædbarn, som blev ammet af en mor, der var i behandling med cyclophosphamid [3, 5].

ENDOKRIN TERAPI

Tamoxifen, som benyttes til behandling af hormonreceptorpositive tumorer hos præmenopausale kvinder, frarådes under en graviditet. Dette skyldes, at der er fundet en sammenhæng mellem tamoxifenindtagelse og fosterdød samt kongenite malformationer, herunder Goldenhars syndrom og abnorme genitalier [1, 3, 6].

BIOLOGISK TERAPI

Trastuzumab, som benyttes til behandling af HER-2-positive tumorer, kan resultere i nedsat mængde af fostervæske, nyresvigt hos fosteret og fosterdød [1, 2, 19]. Trastuzumab anbefales derfor ikke til behandling af gravide.

MORS PROGNOSE

Der er ikke fundet signifikant ændret overlevelse hos gravide med brystkræft sammenlignet med ikkegravide kvinder med brystkræft, når der korrigeres for alder og sygdomsstadiet [5]. Dog ved vi, at gravide kvinder på grund af graviditetsbetingede forandringer i brystet ofte får diagnosticeret brystkræft senere og i et mere avanceret stadiet end ikkegravide kvinder. Brystkræft i graviditeten er altså associeret med større tumorer og højere incidens af lymfeknudeinvolvering end brystkræft hos ikkegravide [3, 6, 20]. Dog er det fundet, at gravide med brystkræft ikke har højere risiko for lokal-regional recidiv og flere fjernmetastaser og ej heller har ændret overlevelse end øvrige patienter, der har brystkræft og er 35 år og yngre [3].

Abort bedrer ikke kvindens prognose, idet graviditeten ingen indflydelse har på sygdommens forløb [1, 2, 5]. I de første 3-10 år efter fødslen er der en forbigående øget risiko for udvikling af brystkræft. Graviditet virker på længere sigt beskyttende på udvikling af brystkræft [3, 21-24]. Hos kvinder, som får brystkræft under en graviditet, bør man, som hos andre unge patienter med brystkræft, overveje henvisning til genetisk udredning [3, 6].

BARNETS PROGNOSE

Kemoterapieksponering hos fostre i første trimester medfører en stærkt øget forekomst af malformationer på 14-19% mod 1-3% hos fostre i den generelle befolkning. Der er ikke fundet øget forekomst af malformationer sammenlignet med baggrundsbefolkningen, hvis fosteret ikke udsættes for kemoterapi i første trimester. Men der ses øget forekomst af lav fødselsvægt, IUGR, præmaturitet (5-20%) og fosterdød (5-15%) ved in utero-eksponering for kemoterapi, også efter første trimester [3, 5, 8, 15]. Der mangler stadig data på langtidseffekterne af in utero-eksponering for kemoterapi [3, 5, 6].

KONKLUSION

Diagnostik af brystkræft i graviditeten besværliggøres af de hormonbetingede forandringer, som brystet gennemgår under graviditet og amning. Dette bevirker, at brystkræft hos gravide diagnosticeres senere og i mere avanceret form.

Behandlingen af gravide med brystkræft kræver en multidisciplinær indsats, hvor der stiles efter, at behandlingen hos den gravide kvinde ligner behandlin-

gen hos ikkegravide mest muligt under hensyntagen til fosteret. Operativ behandling kan foretages i alle tre trimestre. Kemoterapi kan administreres i andet og tredje trimester uden forøget risiko for kongenitale malformationer, stråleterapi, endokrin terapi og biologisk terapi skal udskydes til efter fødslen.

SUMMARY

Pernille Strecker Lund, Iselin Saltvig, Mette Holmqvist Oldenburg & Steen Henrik Matzen:

Diagnostics, treatment and prognosis in breast cancer during pregnancy

Ugeskr Læger 2018;180:V09170665

Breast cancer is the second most common form of cancer diagnosed during pregnancy. The diagnosis and treatment of breast cancer during pregnancy requires multidisciplinary efforts to treat the cancer while protecting the foetus.

Pregnancy-related changes in the breast make the diagnosis particularly challenging. Surgery is possible during all three trimesters. Chemotherapy can be administered in the second and third trimesters without increased risk of foetal malformations. Radiation, endocrine and biological therapies however, must be postponed until after delivery.

KORRESPONDANCE: Pernille Strecker Lund.

E-mail Pernillestrecklerlund@gmail.com

ANTAGET: 14. marts 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. juli 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:546-55.
2. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:837-43.
3. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5:243-9.
4. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinosa J et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215-8.
5. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439-47.
6. Amant F, Loibl S, Neven P et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570-9.
7. 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.
8. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Gynecol* 1992;166:781-7.
9. <http://www.dbcg.dk/PDF%20filer/Retningslinier%202011%20Kap%2016%20%202010111.pdf> (27 juli 2017).
10. Middleton LP, Amin M, Gwyn K et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-60.
11. Cohen-Keren R, Railton C, Oren D et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005;190:467-73.
12. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348-51.
13. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:78-83.
14. Rajaraman P, Simpson J, Neta G et al. Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ* 2011;342:d472.
15. van Calsteren K, Heyns L, de Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683-9.
16. Ring AE, Smith IE, Jones A et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192-7.
17. Sorosky JL, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:591-9.
18. Pedersen BW, Stogaard L, Clausen MB et al. Cancer in pregnancy. *Ugeskr Læger* 2015;177:V12140714.
19. Azim HA Jr, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:821-6.
20. Kroman N, Mouridsen HT. Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast* 2003;12:516-21.
21. Liu Q, Wuu J, Lambe M et al. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2002;13:299-305.
22. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast-cancer after giving birth. *New Engl J Med* 1994;331:5-9.
23. Wohlfahrt J, Andersen PK, Mouridsen HT et al. Risk of late-stage breast cancer after a childbirth. *Am J Epidemiol* 2001;153:1079-84.
24. Hsieh C, Pavia M, Lambe M et al. Dual effect of parity on breast cancer risk. *Eur J Cancer* 1994;30A:969-73.