

Anna Brzozowska, Maria Mazurkiewicz

Katedra i Zakład Onkologii Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie,
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. Św. Jana z Dukli, Lublin

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Anna Brzozowska
Department of Oncology, Medical
University in Lublin
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin,
Poland
tel/fax. +48817475682
annabrzo@poczta.onet.pl

Received: 28.05.2013

Accepted: 30.07.2013

Published: 27.03.2014

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1547
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	42

Breast cancer in pregnant women

Rak piersi u kobiet w ciąży

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

During pregnancy there is temporary increase in the risk of breast cancer. It mainly concerns hormonal and immunological changes. The risk increases along with the age of pregnant women, in result more women are prone to the development of this type of cancer. Nowadays, it is estimated that breast cancer is present in 1 in 3000 pregnant women.

Literature data focused on diagnostics and treatment for pregnant patients suffering from breast cancer usually concern small groups and are based on descriptions of singular cases. There is no significant research due to the lack of data evaluating diagnostics and treatment of this group of patients. In result, diagnostics and treatment of pregnant women suffering from breast cancer should be conducted only by the team of specialists.

The paper shows a review of the latest information concerning the risk breast cancer during pregnancy as well as treatment.

Key words: pregnancy, breast cancer

Streszczenie

W okresie ciąży, istnieje przejściowe zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi, związane przede wszystkim ze zmianami hormonalnymi i immunologicznymi. Ponieważ ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem rodzących, coraz więcej kobiet narażonych jest na rozwój tego nowotworu. Obecnie ocenia się, że rak piersi występuje u 1 na 3000 ciężarnych.

Dane literaturowe dotyczące leczenia chorych na raka piersi w okresie ciąży obejmują zazwyczaj małe grupy pacjentek i opierają się często na opisach pojedynczych przypadków. Brak dużych badań jest powodem braku jednoznacznych danych oceniających metody leczenia tych chorych. Dlatego też diagnostyka i leczenie kobiet chorych na raka piersi w okresie ciąży powinny być prowadzone wyłącznie przez zespół specjalistów.

Praca przedstawia przegląd doniesień dotyczących ryzyka zachorowania na raka w okresie ciąży jak również metod jego leczenia.

Słowa kluczowe- ciąża, rak piersi

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem kobiet [1]. Największą zachorowalność stwierdza się u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. Jednak w około 2% dotyczy kobiet młodych przed 35 rż. [2], z czego u 10-20% z nich rozpoznawany jest w okresie ciąży lub pierwszego roku po porodzie [3]. Stanowi to poważny problem zarówno diagnostyczny jak i terapeutyczny, bowiem dotyczy on, jak się szacuje 1 na 3000 ciąż [3].

Powszechnie używane w literaturze określenie „rak piersi w ciąży” definiowane jest jako rak wykryty podczas ciąży lub w ciągu 12 miesięcy od porodu, co spowodowane jest zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi w tym okresie. Wiadomo, że donoszenie ciąży zmniejsza istotnie ryzyko rozwoju raka piersi w ciągu życia kobiety. Jednak szczegółowe analizy ujawniają przejściowe zwiększenie ryzyka rozwoju raka piersi w ciągu pierwszych kilku lat po porodzie [4]. Ten przejściowy wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 lat po porodzie, dodatkowo nasilony jest starszym wiekiem rodzających, obecnością raka piersi w rodzinie oraz obecnością mutacji BRCA1 i BRCA2 [5,6].

Zjawisko przejściowego, zwiększonego ryzyka zachorowania po porodzie związane jest z działaniem hormonów: estrogenów, progesteronu, hormonu wzrostu, insulin like growth factor 1 (IGF-1) oraz immunosupresyjnego wpływu ciąży na komórki gruczołu piersiowego czyniąc je bardziej podatnymi na proces karcynogenezy [7,8]. Przyjmuje się, że wzrost poziomu estradiolu z 400 pg/ml w cyklu do 6-40 ng/ml w ciąży oraz jego metabolitów o działaniu mutagennym jest główną przyczyną powstania raka piersi w ciąży [9,11]. Potwierdza to fakt, iż obserwowane w zatruciu ciążowym odklejenie łożyska z powodu obniżenia poziomu estrogenów powoduje dwukrotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi [12]. Mutagenne działanie hormonów ma szczególne znaczenie w przypadkach, gdy jeszcze przed ciążą rozpoznano atypię komórkową lub mikroinwazję raka [13].

Kolejną hipotezą tłumaczącą przejściowy wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi w okresie ciąży jest teoria dotycząca procesów zanikowych toczących się w okresie poporodowym w tkance gruczołu piersiowego. Jak wykazano w badaniach na zwierzętach, proces przebudowy gruczołu przebiega w dwóch fazach: odwracalnej, trwającej do 48 godzin od zakończenia karmienia i drugiej, nieodwracalnej zaczynającej się po zakończeniu pierwszej fazy i prowadzącej do właściwej przebudowy gruczołu piersiowego. W ciągu 10 dni dochodzi u zwierząt do prawie całkowitej zmiany struktury gruczołu, który budową przypomina tkankę z okresu przez ciążą. Charakter tej przebudowy ma cechy typowe dla procesu zapalnego i jak wykazano, sprzyja procesowi karcynogenezy. Lyons i wsp. wykazali, że po wszczepieniu komórek raka do gruczołu sutkowego myszy w okresie jego involucji po zakończonej laktacji, w ciągu 4 tygodni dochodziło do istotnego wzrostu zarówno średnicy guza, jego zdolności naciekania i migracji komórek w porównaniu do raka wszczepionego pozostałym myszom [16]. Dodatkowo przeprowadzone przez autorów badania *in*

vitro potwierdziły, że główną rolę w procesie wzrostu komórek raka w tkance gruczołu po przebytej laktacji, odgrywa podwyższony poziom kolagenu I [16].

Ocenia się, że przebieg raka piersi w okresie ciąży jest istotnie szybszy aniżeli u pozostałych kobiet (średnia 5.6 mies. vs. 9.4 mies., $p < 0,0001$) [14,15]. Niemniej jednak są doniesienia wskazujące, że zarówno objawy raka piersi jak i szybkość ich narastania w okresie ciąży nie różnią się od pozostałych chorych [17].

Z powodu trudności diagnostycznych u większości pacjentek rak rozpoznawany jest w wyższym stopniu zaawansowania. Ocenia się także, że 65-90% przypadków raka piersi u kobiet w ciąży rozpoznawane jest w II i III stopniu zaawansowania w porównaniu do 45-65% u pozostałych chorych [17]. Istotnie częściej w tej grupie chorych występują także przerzuty do węzłów chłonnych (mediana 4 węzły vs. 2 węzły) [14].

Liczne badania obejmujące profilaktykę raka piersi nie pozostawiają już wątpliwości, że rozwój raka piersi jest ściśle powiązany z procesem laktacji. Przeprowadzone badania, nie dają jednak precyzyjnej odpowiedzi na pytanie o wielkość wpływu laktacji na ryzyko rozwoju raka piersi. Wyniki analizy Barniera i wsp. potwierdzają, że w porównaniu do kobiet niekarmiących, laktacja zmniejsza ryzyko zachorowania na raka (OR=0,9, 95% CI=0,86-0,94) [18]. Opublikowana w 2000 roku metaanaliza 89 badań prowadzonych w latach 1966-1998 wykazała także istotny wpływ karmienia na zmniejszenie o 64% względnego ryzyka rozwoju raka piersi u kobiet w okresie premenopauzalnym [19]. Mimo jednoznacznych wyników tej metaanalizy część objętych przez nią badań nie wykazało jednak efektu ochronnego laktacji w stosunku do rozwoju raka piersi [19,21]. Kolejna opublikowana w 2002 roku metaanaliza także potwierdziła ochronny wpływ karmienia piersią na rozwój raka piersi [20]. Autorzy wykazali, że karmienie piersią zmniejsza względne ryzyko zachorowania na raka piersi o 4.3% (95% CI 2.9-5.8; $p < 0.0001$) na każde 12 miesięcy karmienia i dodatkowo o 7.0% (5.0-9.0; $p < 0.0001$) na każdą ciążę [20]. Z kolei w opublikowanej w 2013 analizie National Cancer Institute autorzy nie uznają laktacji za czynnik istotnie redukujący ryzyko raka u wszystkich kobiet. Zwracają oni jednak uwagę na jego ochronną rolę u wieloródek i ścisły związek z długością karmienia jak również na fakt, że dotyczy on tylko pewnych typów raka. Laktacja według autorów prowadzi do 36% (OR = 0.68, 95% CI = 0.52 to 0.91) obniżenia ryzyka u chorych z mutacją BRCA1 oraz zmniejszenia częstości raka o największej agresywności typu basal like carcinoma (tzw. potrójnie ujemny, brak ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2) [22]. Ze względu na heterogeny charakter raka piersi oraz znaczną liczbę czynników wpływających na proces karcynogenezy, nie ma jak na razie możliwości jednoznacznego określenia roli laktacji w prewencji rozwoju raka. W oparciu o dotychczasowe dane wydaje się jednak, że laktacja zmniejsza ryzyko raka i powinna być promowana nie tylko ze względu na profilaktykę przeciwnowotworową [23].

Rokowanie u chorych na raka piersi wykrytego w ciąży jest według większości danych literaturowych porównywalne z przebiegiem u pozostałych chorych [14,24,25]. Pojawiające się doniesienia o gorszym rokowaniu i agresywniejszym przebiegu raka u ciężarnych wynikają głównie z faktu opóźnionej diagnozy, większego zaawansowania, wyższego stopnia złośliwości i częstszego braku ekspresji receptorów steroidowych oraz odroczonego na czas ciąży i laktacji leczenia. Oszacowano, iż całkowity, 5-letni czas przeżycia chorych na raka piersi w ciąży (40-73%) jest istotnie krótszy w porównaniu do pozostałych chorych (68-77%) [26]. Podobna zależność dotyczyła czasu wolnego od objawów [26]. Kroman i wsp. wykazali ponadto, że względne ryzyko zgonu chorych na raka piersi zdiagnozowanego w ciągu 2 lat od porodu wynosi 1.58 (95%CI:1.24-22.02) [27].

Przez wiele lat zalecanym postępowaniem było usunięcie ciąży, co miało wpływać na zwiększenie przeżyć. Obecnie skuteczne leczenie, zarówno przed jak i po porodzie umożliwia uzyskanie dobrych wyników terapii, a opcja przerwania ciąży po rozpoznaniu raka piersi pozostaje jedynie osobistą decyzją kobiety. Stale obserwuje się zmniejszanie liczby kobiet przerywających ciążę z powodu raka piersi, co wynika z faktu, iż coraz więcej danych potwierdza brak wpływu przerwania ciąży na przebieg i rokowanie w raku piersi [28]. Co więcej, istnieją ponadto dane, iż przerwanie ciąży z powodu raka piersi może nawet pogarszać rokowanie i wpływać na skrócenie czasu przeżycia [29-31].

Wskazania do leczenia raka piersi u ciężarnych zależą od stopnia zaawansowania choroby i preferencji pacjentki. Ograniczenia obejmują jedynie zachowanie bezpieczeństwa płodu. Leczenie operacyjne, jak wykazują liczne dane literaturowe nie stanowi istotnego zagrożenia dla dziecka [32] i może być rutynowo stosowane. Radioterapia stanowiąca uzupełnienie leczenia chirurgicznego wiąże się z dużym narażeniem płodu na promieniowanie [33] i nie powinna być stosowana w ciąży. Podobnie hormonoterapia nie jest zalecana w trakcie ciąży z uwagi na działanie teratogenne. Pomimo doniesienia Cunha i wsp. o braku powikłań po stosowaniu leczenia hormonalnego, opartego na obserwacji kilku noworodków [34], podawanie antyestrogenów według większości danych powoduje u ok. 20% dzieci powstanie malformacji i zaburzeń rozwojowych narządów płciowych. Ponadto może prowadzić do krwawienia pochwowego i poronienia [35-37].

Wpływ chemioterapii na rozwój płodu zależy od trymestru ciąży. Najwięcej powikłań po chemioterapii

(14%-19%) obserwowanych jest w pierwszym trymestrze ciąży, najmniej zaś w trzecim (1,3%) [38]. Jednak ze względu na niewielką liczbę danych literaturowych brak jest jednoznacznych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania chemioterapii w ciąży. Niemniej jednak w większości opublikowanych badań nie stwierdzono znaczących powikłań u noworodków. Hahn i wsp., w badaniu oceniającym toksyczność schematu FAC w leczeniu 57 ciężarnych kobiet, opisali komplikacje oddechowe u 10% urodzonych dzieci i zaburzenia rozwojowe u 2,5% [39]. Cardonick i wsp. w grupie 113 chorych, które przebyły chemioterapię w trakcie ciąży, jedynie u 8 noworodków obserwowali niską masę urodzeniową, a inne powikłania były zbliżone do zdrowej populacji [28]. Aviles i wsp. obserwując przez ponad 18 lat grupę 84 dzieci także nie stwierdzili istotnych kardiologicznych, neurologicznych i psychologicznych zaburzeń spowodowanych chemioterapią podaną w trakcie ciąży [40]. Z kolei stosowanie taksanów u pacjentek w ciąży ocenione zostało m.in. przez Mir'a i wsp. [41]. Po ocenie 23 badań obejmujących 40 kobiet, w tym 27 chorych na raka piersi, oraz 42 noworodki, autorzy nie potwierdzili by stosowanie taksanów zwiększało ryzyko przedwczesnego porodu, obumarcia płodu czy zaburzeń rozwojowych, zwłaszcza przy stosowaniu tej grupy leków w drugim i trzecim trymestrze ciąży [41].

Zastosowanie cytostatyków prowadzi natomiast do zmniejszenia laktacji co powoduje, że tylko połowa chorych poddanych chemioterapii może karmić piersią [28]. Dodatkowo cytostatyki przechodząc do mleka matki są przyczyną występowania u dzieci tych pacjentek neutropenii, anemii i alopecji. Planując podawanie chemioterapii w trakcie ciąży należy uwzględnić wystąpienie najczęstszego powikłania jakim jest neutropenia. Zaleca się by, z uwagi na bezpieczeństwo zarówno matki jak i dziecka podczas porodu, nie podawać cytostatyków po 35 tygodniu ciąży lub 2 tygodnie przed planowanym porodem. Natomiast najczęściej obserwowanymi powikłaniami u kobiet są stan przedrzucawkowy lub poród przedwczesny [42].

Rak piersi w ciąży nie jest zjawiskiem rzadkim. Podwyższone przejściowe ryzyko rozwoju nowotworu w trakcie i po zakończeniu ciąży dotyczy zwłaszcza kobiet starszych, z mutacjami genowymi i pozytywnym wywiadem rodzinnym. Niemniej jednak wszystkie kobiety ciężarne i po przebytych porodzie z patologicznymi zmianami w piersiach powinny być objęte opieką przez wielodyscyplinarny zespół, co umożliwi szybką diagnostykę i podjęcie odpowiedniego leczenia.

References/Piśmiennictwo:

1. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al.: Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1727–41.
2. National Center for Health Statistics, www.cdc.gov/nchs (Last accessed: Apr 2008).
3. Anderson J. Mammary cancers and pregnancy. *BMJ* 1979;1(6171):1124–1127.
4. Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, et al.: Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N. Engl. J. Med* 1994;331:5–9.
5. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al.: Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers *Int J Cancer* 2005;117(6):988–91.
6. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al.: Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(7):1504–12;
7. Ferguson DJ, Anderson TJ. A morphological study of the changes which occur during pregnancy in the human breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983;401(2):163–75.
8. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat.* 1982;2(1):5–73.
9. Cunningham SG. In: Whitridge Williams J, eds. *Williams' Obstetrics*. 20th edn. New York: Appleton and Lange, 1996:135.
10. Siegelmann-Danieli N, Tamir A, Zohar H et al.: Breast cancer in 29 women with recent exposure to fertility medication is associated with poor prognostic features. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1031–8,
11. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270–82.
12. Okasha M, McCarron P, Gunnell D, et al.: Exposure in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:223–76.
13. McDaniel SM, Rumer KK, Biroc SL, et al.: Remodelling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *Am J Pathol* 2006;168:608–20.
14. Ibrahim EM, Ezzat AA, Baloush A, et al.: Pregnancy-associated breast cancer: a case-control study in a young population with a high fertility rate. *Med Oncol* 2000;17:293–300.
15. Chang YT, Loong CC, Wang HC, et al.: Breast cancer and pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1994;54:223–9.
16. Traci R Lyons, Jenean O'Brien, Virginia Borges et al.: Postpartum mammary gland involution drives DCIS progression through collagen and COX-2. *Nat Med* 2011;17(9):1109–15.
17. Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The western Australian gestational breast cancer project: a population-based study of the incidence, management and outcomes. *Breast* 2005;14:276–82.
18. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, et al.: Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies. *Hum Reprod Update.* 2000; 6(4):374–38.
19. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.* 2000 92(4):302–12.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187–95.
21. Yang L, Jacobsen KH. A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt).* 2008 17(10):1635–45.
22. Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ, et al.: Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):166–74.
23. Svasti Haricharan, Jie Dong, Sara Hein et al.: Mechanism and preclinical prevention of increased breast cancer risk caused by pregnancy, *eLife.* 2013; 2: e00996. Published online Dec 31, 2013
24. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al.: The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women >35 years. *Cancer* 2009;115:1174–1184.
25. Ezzat A, Raja A, Berry J, et al.: Impact of pregnancy on non-metastatic breast cancer: A case control study. *Clin Oncol* 1996;8:367–370.
26. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al.: Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1997;72:720–7.
27. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, et al.: Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet.* 1997;350:319–22.
28. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al.: Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76–82.
29. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985;120:1221–1224.
30. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: The ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1:11–18.
31. Deemarsky L, Neishtadt E. Breast cancer and pregnancy. *Breast* 1981;7:17.
32. Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, et al.: Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis.* 2010;31(1):1–5.
33. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, et al.: Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:386–39.
34. Clark S. Prophylactic tamoxifen. *Lancet* 1993;342:168.
35. Cunha GR, Taguchi O, Namikawa R, et al.: Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol* 1987;18:1132–1143.
36. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80:405–408.
37. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, et al.: Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997;350:183.
38. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–346.
39. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al.: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006; 107(6):1219–26.
40. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006;17:286–288.
41. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al.: Taxanes for breast cancer during pregnancy: A systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:425–426.
42. Litton J, Theriault R, Gonzalez-Angulo A, Breast cancer diagnosis during pregnancy *Womens Health (Lond Engl).* 2009; 5(3): 243–249.