



## **Breast cancer in Pregnancy**

### **Prospektive und Retrospektive Registerstudie der German Breast**

### **Group (GBG)**

### **zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms in der**

### **Schwangerschaft**

GBG-29

BIG 2-03

Version III (incl. Amendment 1-3)

01.01.07

**CONFIDENTIAL:** Information and data included in this protocol contain trade secrets and privileged or confidential information which is the property of the GBG. No person is authorized to make it public without written permission of the GBG. These restrictions on disclosure will apply equally to all future information supplied to you which is indicated as privileged or confidential. This material may be disclosed to and used by your staff and associates as may be necessary to conduct the clinical study.

#### **Principal Investigator:**

Dr. Sibylle Loibl

J.W. Goethe Universität

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt am Main

Tel: 069-6301-7024; Fax: 069-6301-7938

Direktor der Klinik: Prof. Dr. Manfred Kaufmann

## Sponsor:

GBG Forschungs GmbH	Schleussner Str. 42 63263 Neu-Isenburg, Germany.
---------------------	---

## Projektmanagement Data-Management und Statistik:

GBG Forschungs GmbH	Phone: + 49 (0) 6102/798 740; Fax: + 49 (0) 6102/798 7440 e-mail: <a href="mailto:bcp@germanbreastgroup.de">bcp@germanbreastgroup.de</a>
---------------------	---

## Protocol Board Adjuvant:

Dr. B. Conrad	Elisabethhospital Weinbergstr. 7, 34117 Kassel Phone.: 0561/70210, Fax: 0561/7021162, e-mail: <a href="mailto:brustzentrum@elisabeth-krankenhaus-kassel.de">brustzentrum@elisabeth-krankenhaus-kassel.de</a>
PD. Dr. C. Denkert	Charité Berlin Campus Mitte Schumannstr. 20-21, 10117 Berlin Phone: 030-4505-0, Fax: 030-4505 36900, e-mail: <a href="mailto:carsten.denkert@charite.de">carsten.denkert@charite.de</a>
Dr. H. Eidtmann	Universitätsfrauenklinik Michaelisstraße 16, 24105 Kiel Phone.: 0431/597 - 20 99 (21 00), Fax: 0431/597 - 21 46, e-mail: <a href="mailto:Eidtmann@email.uni-kiel.de">Eidtmann@email.uni-kiel.de</a>
Prof. Dr. W. Eiermann	Frauenklinik vom Roten Kreuz Taxistrasse 3, 80637 Munich Phone. 089/1570-6620/21, Fax : 089-1570-6623, e-mail: <a href="mailto:wolfgang.eiermann@swmbrk.de">wolfgang.eiermann@swmbrk.de</a>
Prof. Dr. N. Harbeck	Klinikum Rechts der Isar Ismaninger Str. 22, 81675 München Phone: 089/4140 2437, Fax: 089/4140 4846, e-mail: <a href="mailto:nadia.harbeck@lrz.tu-muenchen.de">nadia.harbeck@lrz.tu-muenchen.de</a>
Prof. Dr. J. Huober	Universitätsfrauenklinik Tübingen Calwerstr. 7, 72076 Tübingen Phone: 07071/298 -2236, Fax: 07071/295447, e-mail: <a href="mailto:jens.huober@med.uni-tuebingen.de">jens.huober@med.uni-tuebingen.de</a>
Prof. Dr. C. Jackisch	Klinikum Offenbach, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Starkenburgring 66, 63069 Offenbach Phone: 069/8405 3850, Fax 069/8405-44 56, e-mail: <a href="mailto:christian.jackisch@klinikum-offenbach.de">christian.jackisch@klinikum-offenbach.de</a>
Dr. Sibylle Loibl	Universitätsfrauenklinik Frankfurt Theodor-Stern Kai-7, 60590 Frankfurt am Main Phone: 069-6301-4033, Fax: 069-6301-4033, e-mail: <a href="mailto:loibl@em.uni-frankfurt.de">loibl@em.uni-frankfurt.de</a>
PD Dr. H.-J. Lück	Frauenklinik der MHH, Abt. für Gynaekologische Onkologie Podbielskistrasse 380, 30659 Hannover Phone: 0511-906-3504, Fax: 0511-906-3516, e-mail: <a href="mailto:HaJoLue@aol.com">HaJoLue@aol.com</a>
Prof. Dr. G. v. Minckwitz	GBG Forschungs GmbH Schleussner Str. 42, 63263 Neu Isenburg, Frankfurt Phone: 06102/798 74 0, Fax. 06102/798 7440, e-mail: <a href="mailto:minckwitz@germanbreastgroup.de">minckwitz@germanbreastgroup.de</a>
Prof. Dr. V. Möbus	Städtische Kliniken Frankfurt a.M.-Höchst Gotenstr. 6-8, 65929 Frankfurt Phone: 069/3106 2355 Fax: 069/3106 2555, e-mail: <a href="mailto:vmoebus@skfh.de">vmoebus@skfh.de</a>
Dr. T. Reimer	Klinikum Südstadt, Unifrauenklinik Rostock Südring 81, 18059 Rostock Phone: 0381-4401-6170, Fax: 0381-4401-6188, e-mail: <a href="mailto:toralf.reimer@med.uni-rostock.de">toralf.reimer@med.uni-rostock.de</a>
Prof. Dr. E. Stickeler	Universitätsfrauenklinik Freiburg Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg Phone: 0761-270-3248, Fax: 0761-270-3148, e-mail: <a href="mailto:stickeler@frk.ukl.uni-freiburg.de">stickeler@frk.ukl.uni-freiburg.de</a>

---

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Zusammenfassung .....	4
Einleitung .....	4
Protokoll: .....	7
1. Zielkriterien .....	7
2. Einschlußkriterien: .....	7
3. Durchführung .....	7
4. Therapie .....	8
5. Projektmanagement, Datenmanagement .....	8
6. Statistik .....	8
7. Finanzierung .....	8
8. Teilnehmer .....	8
9. Publikationen .....	8
Anhänge: .....	9
1. Therapierichtlinien .....	9
2. Patientinnenaufklärung .....	13
3. Einverständniserklärung .....	13
Literatur .....	14

## Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau nach dem 25. Lebensjahr. Das Alter der Erstgebärenden steigt stetig an und liegt mittlerweile bei 30 Jahren. Die Inzidenz des Mammakarzinoms v.a. der prämenopausalen Patientin steigt ebenfalls, daher steigt auch die Inzidenz des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft. Da es über diese Patientinnengruppe sehr wenig Daten gibt, sollen mit der vorliegenden Studie prospektiv Daten zum Mammakarzinom in der Schwangerschaft erhoben werden, hierbei soll an erster Stelle die Toxizität der Therapien für Mutter und Kind bei einer Behandlung eines in der Schwangerschaft aufgetretenen Mammakarzinoms untersucht werden. Erarbeitete Richtlinien zur Therapie werden angeboten und deren Akzeptanz soll untersucht werden. Weitere Zielkriterien sind die Erfassung der Therapien, der durchgeführten Diagnostik, der Spätfolgen der Therapie für das Kind und das mütterliche Outcome sowie der Schwangerschaftsverlauf. Die Studie soll im Rahmen der GBG initiiert werden, andere Kliniken sollen jedoch auch in diese Erhebung einbezogen werden, da eine möglichst große Flächendeckung erfolgen soll.

## Einleitung

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache bei Frauen im Alter zwischen 15 und 34 Jahren und ist bereits im Alter zwischen 35 und 54 Jahren die häufigste Todesursache<sup>1</sup>. In den verschiedenen Lebensdekaden erreichen unterschiedliche Karzinome ihren Altersgipfel. In den westlichen Industrienationen sind bei den unter 25 jährigen Frauen die Lymphome die häufigste bösartige Erkrankung. Ab dem 25. Lebensjahr steigen die Mammakarzinome in ihrer Häufigkeit an.<sup>2</sup> Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung während einer Schwangerschaft mit einer Inzidenz von ca. 1:3000. Ca. 3% aller Mammakarzinome werden während einer Schwangerschaft diagnostiziert. Da jedoch das Alter der Gebärenden steigt und

die Inzidenz der Mammakarzinome unter 40 Jahren steigt, wird in der Zukunft das Mammakarzinom in der Schwangerschaft häufiger diagnostiziert und therapiert werden.

Schätzungsweise ist eine von 1.000 Schwangerschaften durch eine mütterliche Krebserkrankung betroffen.<sup>3</sup>

Epidemiologisch gesehen hat die Schwangerschaft ganz unterschiedliche Auswirkung auf die Mammakarzinomentstehung. So sind die frühe ausgetragene Schwangerschaft und die erhöhte Parität mit einem reduzierten Mammakarzinom-Risiko verbunden. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass post partum das Mammakarzinom-Risiko vorübergehend ansteigt.<sup>4</sup>

Mehr als 90% der Mammakarzinome werden in der Schwangerschaft durch die Patientin selbst entdeckt. Durch die Hypervaskularisation und einer Brustvergrößerung während der Schwangerschaft werden Karzinome klinisch häufig übersehen. Palpatorisch unklare Befunde sollten jedoch auch in der Schwangerschaft zunächst sonographisch weiter abgeklärt werden.

Zur Durchführung einer Mammographie bestehen auch in graviditate keine Kontraindikationen. Diese kann jedoch aufgrund der Parenchymveränderungen in ihrer Aussagekraft verringert sein. Besteht der Verdacht einer malignen Veränderung, sollte eine histologische Abklärung entweder durch eine Stanzbiopsie oder durch eine offene Biopsie erfolgen, die auch während der Schwangerschaft gefahrlos durchgeführt werden können.

Mammakarzinome in der Schwangerschaft werden später entdeckt als außerhalb der Schwangerschaft, so dass sich die meisten Schwangeren mit bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden<sup>5</sup>. Aus diesem Grund ist auch die Rate bereits nodal-positiver Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose höher im Vergleich zu Patientinnen gleichen Alters ohne Schwangerschaft. Schwangere haben im Vergleich zu Nicht-Schwangeren ein ca. 2,5fach erhöhtes Risiko einer Fernmetastasierung bei Primärdiagnose<sup>6</sup>. Dennoch sollte beim primären Staging bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I und II aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer ossären Metastasierung (3% bzw. 7%) auf ein Knochenszintigramm verzichtet werden.

Die Therapie der Wahl stellt die modifiziert radikale Mastektomie dar, die auch während der Schwangerschaft sicher und ohne Komplikationen für das Ungeborene durchgeführt werden kann und dann eine Radiatio der Brust in der Regel nicht indiziert ist.<sup>7</sup> Die brusterhaltende Operation kann jedoch ebenfalls erwogen werden, anschließend erfolgt die systemische Therapie in der Regel über 18-24 Wochen und postpartum kann dann die Bestrahlung der Brust durchgeführt werden. Bei großen Tumoren (T3/T4) kann ebenfalls während der Gravidität eine primäre Chemotherapie der definitiven Operation vorangestellt werden. Anthrazykline und Alkylantien (Adriamycin und Cyclophosphamid) können jenseits der 16. SSW appliziert werden, in der Regel ohne nachteilige Auswirkungen auf das Ungeborene. De Santis et al. berichten über eine schwangere Patientin mit einem ossär metastasiertem Mammakarzinom, die aufgrund der rasch voranschreitenden Metastasierung mit Docetaxel, ohne negativen Folgen für das Kind, therapiert wurde.<sup>8</sup> Obwohl das Mammakarzinom in der Schwangerschaft im Allgemeinen in fortgeschritteneren Stadien diagnostiziert wird, hat es verglichen, man die Patientinnen gemäß Alter und Stadium, keine schlechtere Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für nodal-negative (schwanger und nicht-schwanger) 82% und bei nodal-positiven liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 59%.<sup>9</sup>

Insgesamt ist eine Metastasierung in die Plazenta sehr selten, wurde aber bei fortgeschrittenen Mammakarzinomerkrankungen beobachtet und tritt im Vergleich zum Zervixkarzinom häufiger auf, die postpartale histologische Untersuchung der Plazenta ist obligat.<sup>10</sup>

Eine adjuvante Chemotherapie kann, abhängig von den Substanzen und dem Alter der Patientin, eine Amenorrhoe induzieren. Je jünger eine Patientin jedoch ist, umso wahrscheinlicher wird sie nach Ablauf der adjuvanten Therapie wieder menstruieren und hat damit auch die Möglichkeit schwanger zu werden, wovon der man der Frau auch nach den aktuellen Daten nicht abraten sollte. Die Gesamtprognose der Erkrankung scheint sich durch eine nachfolgende Schwangerschaft nicht zu verschlechtern, eventuell sogar zu verbessern.<sup>11</sup>

Als Grund hierfür werden ein möglicher Antitumoreffekt durch die Schwangerschaft oder der

---

Effekt des „healthy patient“ angegeben, d.h. nur Patientinnen mit einer günstigen Prognose, werden auch nach einer Mammakarzinomkrankung eine Schwangerschaft planen.

## **Prüfplan:**

### **1. Zielkriterien**

Primäres Zielkriterium:

- Fetal outcome 4 Wochen nach Entbindung

Sekundäres Zielkriterium:

- Mütterliches outcome bezüglich der Schwangerschaft
- Stadium und biologische Eigenschaften des Mammakarzinoms
- Mamma-Karzinom-Therapie (Medikamente, Ansprechen auf CHT, Op-Typ)
- Sensitivität und Spezifität der Diagnostik, klinische Untersuchung, Ultraschall, Mammographie, MRI
- Outcome des Neugeborenen 5 Jahre nach Therapie
- Outcome des Mammakarzinoms 5 Jahre nach Therapie

### **2. Einschlusskriterien:**

- Pat. mit histologisch gesichertem Mammakarzinom und Schwangerschaft
- Schriftliche Einwilligung für die Datenerhebung für prospektive Teilnehmer. Für retrospektive Teilnehmer ist eine Einwilligung nicht erforderlich solange die Daten anonym erfasst werden.

### **3. Durchführung**

#### 3.1 Prospektive Erfassung

Jede Patientin, welche die Einschlusskriterien erfüllt, soll über die Studie informiert werden.

Nach Erhalt des schriftlichen Einverständnisses sollte der Registrierungsbogen ausgefüllt und

die anonymisierten Daten an die GBG übermittelt werden. Die anonymisierten Daten werden in einer Datenbank erfasst.

Bei der Registrierung der Patientin, sollte ein versiegelter Umschlag mit den Daten der Patientin in die Zentrale der GBG gesandt werden. Auf dem Umschlag sind die Zentrums-Nr. und die Pat. Nr. notiert. Falls nötig kann bei Rückfragen dieser Bogen an das Zentrum verschlossen zurückgesandt werden.

### 3.2 Retrospektive Erfassung

Eine retrospektive Erfassung von bereits behandelten Patientinnen ist auch möglich.

### 3.3 Translationale Forschung

Nach Einwilligung der Patientin wird Tumorgewebe sowie Plazentagewebe (Paraffin Blöcke) zentral gesammelt.

## **4. Therapie**

Ein Flussdiagramm zur Behandlung der Patientinnen soll dem Prüfarzt dienen, die Patientin zu behandeln. Dies ist ein Vorschlag und muss nicht zwingend eingehalten werden<sup>12</sup>.

## **5. Projektmanagement, Datenmanagement**

Das Projektmanagement wird von der GBG durchgeführt. Auch die zentrale Erfassung der Daten und die Auswertung erfolgen über die GBG.

## **6. Statistik**

Es soll eine deskriptive Statistik der Daten erfolgen.

## **7. Finanzierung**

Ein Antrag zur Finanzierung ist bei der Banns-Stiftung gestellt und positiv beantwortet worden

## **8. Teilnehmer**

- Alle Kliniken, die Interesse oder Patientinnen haben in Deutschland und weltweit.

## **9. Publikationen**

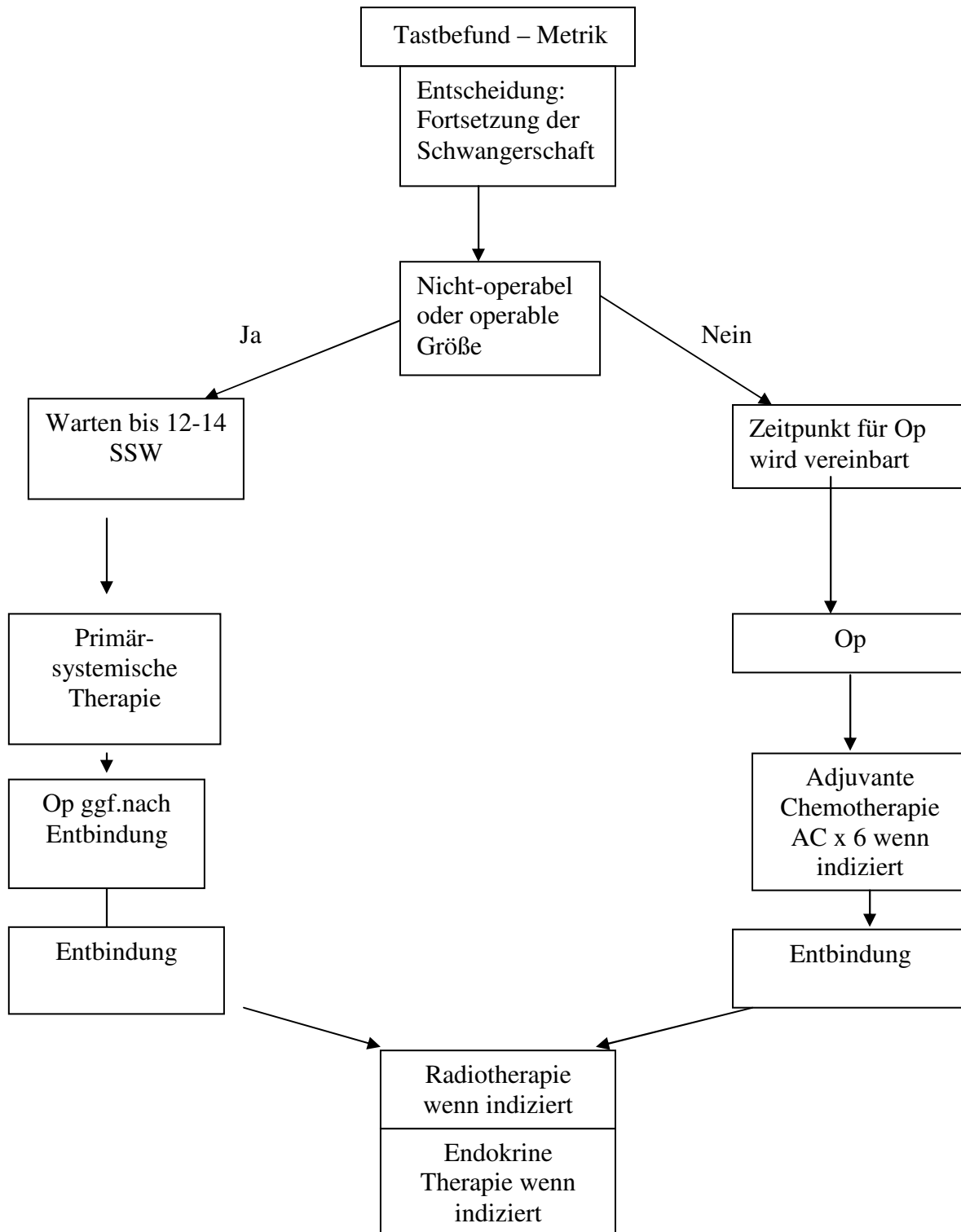
Die Publikation erfolgt nach den SOPs der GBG.



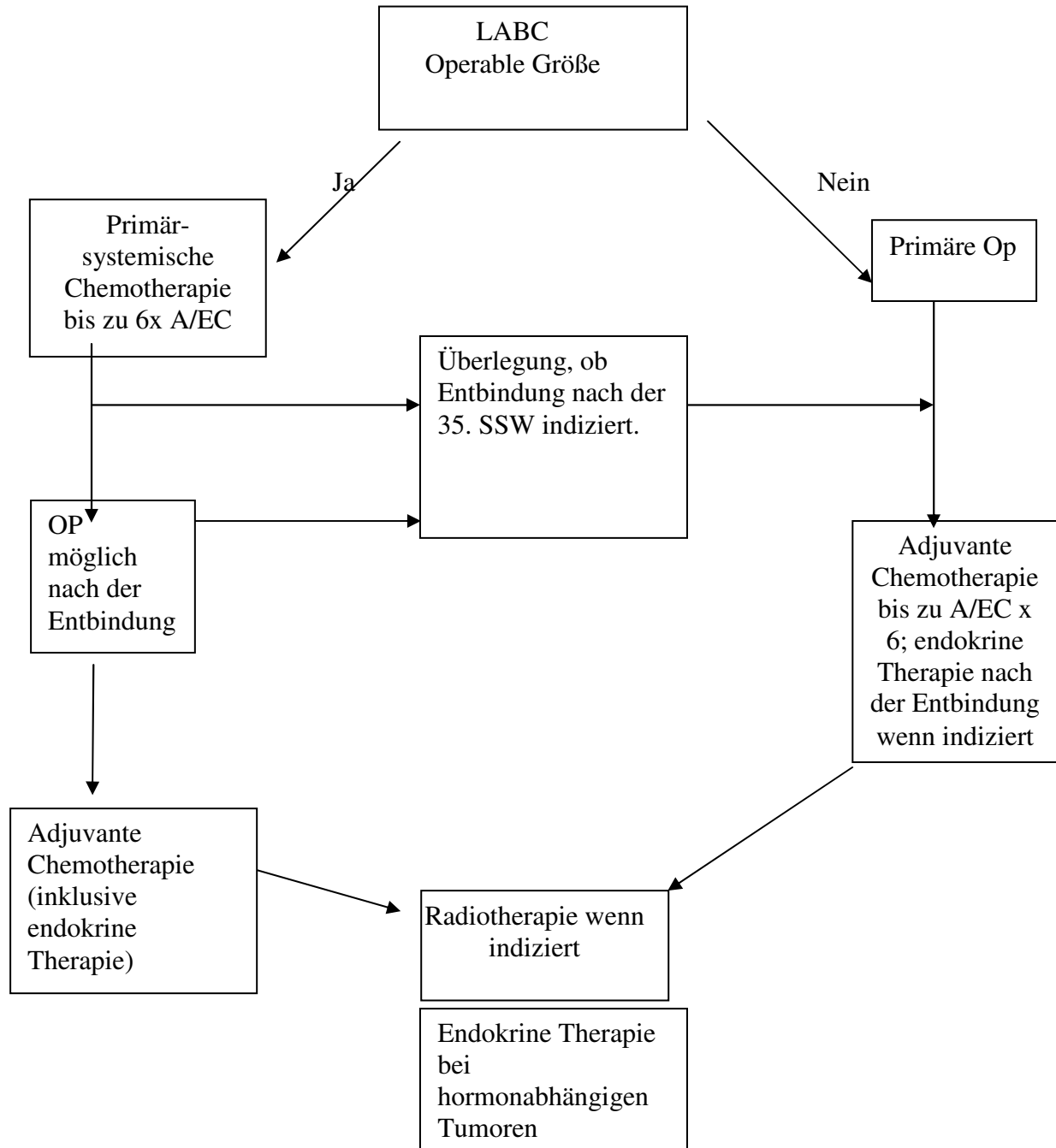
## Anhänge

### 1. Therapierichtlinien: Flussdiagramm:

Fig 1a: Schwangerschaftsalter weniger als 12-14. SSW



**Fig 1b: Schwangerschaftsalter >12. und bis zur 34. SSW wenn Diagnose histologisch bestätigt**



**Fig 1c: Schwangerschaftsalter >34. SSW wenn Diagnose histologisch  
bestätigt**

Sofort Entbindung falls entzündlich oder sehr aggressive Krankheit.

Ansonsten Entbindung wie geplant, wenn Fötus voll entwickelt und danach Therapiebeginn.

---

**2. Patientinnenaufklärung:****Prospektive und Retrospektive Registerstudie der German Breast Group****(GBG)****Zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms in der  
Schwangerschaft**

Liebe Patientin,

Sie sind während Ihrer Schwangerschaft an einem bösartigen Tumor der Brust erkrankt. Dies ist sehr selten, wird aber in den letzten Jahren zunehmend häufiger beobachtet. Für diesen besonderen Fall gibt es bisher keine standardisierten Richtlinien zur Diagnostik und Therapie. Wir möchten dies ändern und haben hierfür Therapieempfehlungen erarbeitet. Ihrem behandelnden Arzt steht es frei, Sie anhand dieser Therapieempfehlungen zu behandeln.

Wenn Sie damit einverstanden sind und Ihre schriftliche Einwilligung erteilen, werden Tumor und Plazenta Proben für weitere Untersuchungen gesammelt.

Um mehr über die Verträglichkeit, den Verlauf, die angewandten Methoden und den Verlauf der Erkrankung herauszufinden, möchten wir, alle diese Informationen an einer zentralen Stelle anonymisiert sammeln

**Diese Therapie ist nicht Bestandteil der Untersuchung. Wir wollen lediglich Erfahrungen über den Schwangerschaftsverlauf und die jeweilige mit Ihnen besprochene Therapie sammeln.**

Die Datenerfassung wird deutschlandweit in Kliniken erfolgen und soll über 5 Jahre durchgeführt werden.

Ihre Datenweitergabe ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

**Datenschutz:**

**Sie müssen mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Behandlung an Ihnen erhobenen Krankheitsdaten, ihrer anonymisierten Verwendung, z.B. für wissenschaftliche Veröffentlichungen einverstanden sein.**

**3. Patientinneneinverständniserklärung:****Prospektive und Retrospektive Registerstudie der German Breast Group****(GBG)****Zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms in der  
Schwangerschaft**

Name der Patientin: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_

Name der aufklärenden Ärztin/Arzt: \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

Ich bin von meiner behandelnden Ärztin/Arzt über **den Zweck der Studie** aufgeklärt worden. **Da es zur Brustkrebserkrankung, die während einer Schwangerschaft auftritt, wenige Informationen zur Diagnostik und Behandlung gibt, sollen die Krankheitsdaten dieser Patientinnen anonym gesammelt werden.**

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne nachteilige Folgen für meine weitere medizinische und ärztliche Versorgung.

Die mir erteilten Informationen habe ich verstanden.

Hiermit erkläre ich, dass ich der zentralen Aufbewahrung von Tumorgewebe sowie von Plazentagewebe und dessen weiterer Untersuchung zustimme:

**ja      nein**

**Datenschutz:**

**Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen meiner Behandlung an mir erhobenen Daten und deren anonymisierter Verwendung, z.B. für wissenschaftliche Veröffentlichungen, einverstanden.**

Ich erkläre mich damit einverstanden, an der vorgenannten Studie teilzunehmen. Eine Kopie der Patientinneninformation und Einverständniserklärung habe ich erhalten.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Patientin\_\_\_\_\_  
Ort, Datum\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Ärztin/Arzt

---

**Literatur:**

- <sup>1</sup> Nieminen V, Remes N. Malignancy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 315-319.
- <sup>2</sup> Ries et al. *Cancer Statistics Review. 1973-1988*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, NIH Publication 91-2789 (1991), III. 39.
- <sup>3</sup> Nulman et al. Neurodevelopment of children exposed in uterus to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 6 (2001) 1611-18.
- <sup>4</sup> Lambe et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 331 (1994) 5-9.
- <sup>5</sup> Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of a case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1143-1149.
- <sup>6</sup> Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P. Maternal and fetal outcome following breast cancer in pregnancy. In: Koren G, Lishner M, Farine D, eds. *Cancer in Pregnancy. Maternal and Fetal risks*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996: 95-106.
- <sup>7</sup> Berry et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 17 (1999) 855-861.
- <sup>8</sup> De Santis et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care* 9 (2000) 35-237.
- <sup>9</sup> Petrek et al. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Cancer* 67 (1991) 869-872.
- <sup>10</sup> Dildy et al. Maternal malignancy metastatic to the product of conception : a review. *Obstet Gynecol Surv* 44 (1989) 535-540.
- <sup>11</sup> Gelber et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* (2001) 1671-1675.
- <sup>12</sup> Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. Breast Carcinoma During Pregnancy. *Cancer* 2006; 106: 237-246.