

Terhesség emlőrák után

Mikor, kinek, hogyan?

Kocsis Judit

SE III. sz. Belgyógyászati Klinika

Kútvölgyi Klinikai Tömb

Eset

- 37 éves nő, volt élsportoló
- 1 gyermeke van (3 éves)
- 2010 nov. excisio et SNB ls.
- Szöv: Grade :2, pT1b(3)N1 (sn)M0 IDC-EIC, ER:50% PR:80% Her2 negatív, Ki67: 1%, in situ resectios szél nem ép.
- Onkoteam: ablatio , ABD, beteg kérésére azonnali rekonstrukció (2010 dec. residualis emlőben LCIS)
- Onkotem: 5 év adjuvans HT (LHRH analóg + TAM).

2011 december

Gyermekek szeretne

- LHRH analóg adásába nem egyezik bele, el se kezdtük, tamoxifent szedi (20 mg)
- Ki mit javasolna:
 - 1, Rajta, most
 - 2, Várjunk még 1-2 évet
 - 3, Várjuk meg az 5 évet
 - 4, Nem javasolt a terhesség

American Cancer Society

- Az orvosok nem biztosak abban, hogy a terhesség fokozza-e a daganat kiújulásának kockázatát.
- A legtöbb vizsgálat szerint nem fokozódik.
- Ismert, hogy az ösztrogén szint és az emlőráksejtek növekedése között összefüggés van, ezért leggyakrabban 2 év várakozást javasolnak. Optimális időzítés nem ismert.
- Nincsenek klinikai vizsgálatra épülő adatok!!
- Individuális döntés (relapszus kockázata, daganat típusa, életkor, fertilitás, beteg óhaja, stb)
- Nincs arra bizonyíték, hogy egy korábbi emlőrák direkt hatást gyakorolna a magzatra. A kutatások szerint a születési rendellenességek száma nem több ilyen esetben.
- Arra sincs bizonyíték, hogy a szoptatás káros hatású lenne ilyen esetekben.

ESMO irányelv

- *Annals of Oncology 2010. 21 Suppl.*
- Nem bizonyított, hogy a terhesség negatívan befolyásolja a hosszú távú túlélést (IIIB)
- A legtöbb kohorszvizsgálat azt mutatta, hogy a terhesség csökkenti a relapszus kockázatát, de: Healthy mother effect!!!
- A legtöbb onkológus a potenciálisan gyógyult emlőtumoros betegek számára a gyerekvállalást 2-3 évig halasztaná (a relapszus mediánja)

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.ejconline.com

Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies

Hatem A. Azim Jr.^{a,b}, Luigi Santoro^c, Nicholas Paulidis^d, Shari Gelber^e, Niels Kroman^f, Hamdy Azim^g, Fedro A. Peccatori^{h,*}

^a Department of Medical Oncology, Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium

^b Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Cairo University, Cairo, Egypt

^c Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy

^d Department of Medical Oncology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

^e International Breast Cancer Study Group Statistical Centre, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

^f Department of Breast Surgery and Danish Breast Cancer Cooperative Group, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

^g Department of Clinical Oncology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt

^h Department of Medicine, Division of Hematology Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 July 2010

Received in revised form 28 August 2010

Accepted 2 September 2010

Available online 11 October 2010

Keywords:

Pregnancy after breast cancer

Safety

Counselling

Fertility

Healthy mother effect

ABSTRACT

Background: Due to the rising trend of delaying pregnancy to later in life, more women are diagnosed with breast cancer before completing their families. Therefore, enquiry into the feasibility and safety of pregnancy following breast cancer diagnosis is on the rise. Available evidence suggests that women with a history of breast cancer are frequently advised against future conception for fear that pregnancy could adversely affect their breast cancer outcome. Hence, we conducted a meta-analysis to understand the effect of pregnancy on overall survival of women with a history of breast cancer.

Methods: Two of the authors independently performed a literature search up to September 2009 with no language restrictions. Eligible studies were published retrospective control-matched, population-based and hospital-based studies that have addressed the impact of pregnancy on the overall survival of women with history of breast cancer. Pooling of data was done using the random effect model. Unpublished statistics from three studies were obtained to perform further subgroup and sensitivity analyses. This included examining the effect of pregnancy according to age at diagnosis, healthy mother effect, type of study, nodal status and other parameters.

Results: Fourteen studies were included in this meta-analysis (1244 cases and 18,145 controls). Women who got pregnant following breast cancer diagnosis had a 41% reduced risk of death compared to women who did not get pregnant [PRR: 0.59 (90% confidence interval (CI): 0.50–0.70)]. This difference was seen irrespective of the type of the study and particularly in women with history of node-negative disease. In a subgroup analysis, we compared the outcome of women with history of breast cancer who became pregnant to breast cancer patients who did not get pregnant and were known to be free of relapse. In this analysis, we did not find significant differences in survival between either group [PRR: 0.85; 95% CI: 0.53–1.35].

* Corresponding author. Address: Department of Medicine, Division of Hematology Oncology, European Institute of Oncology, Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy. Tel.: +39 02 5748 9538; fax: +39 02 9437 9241.

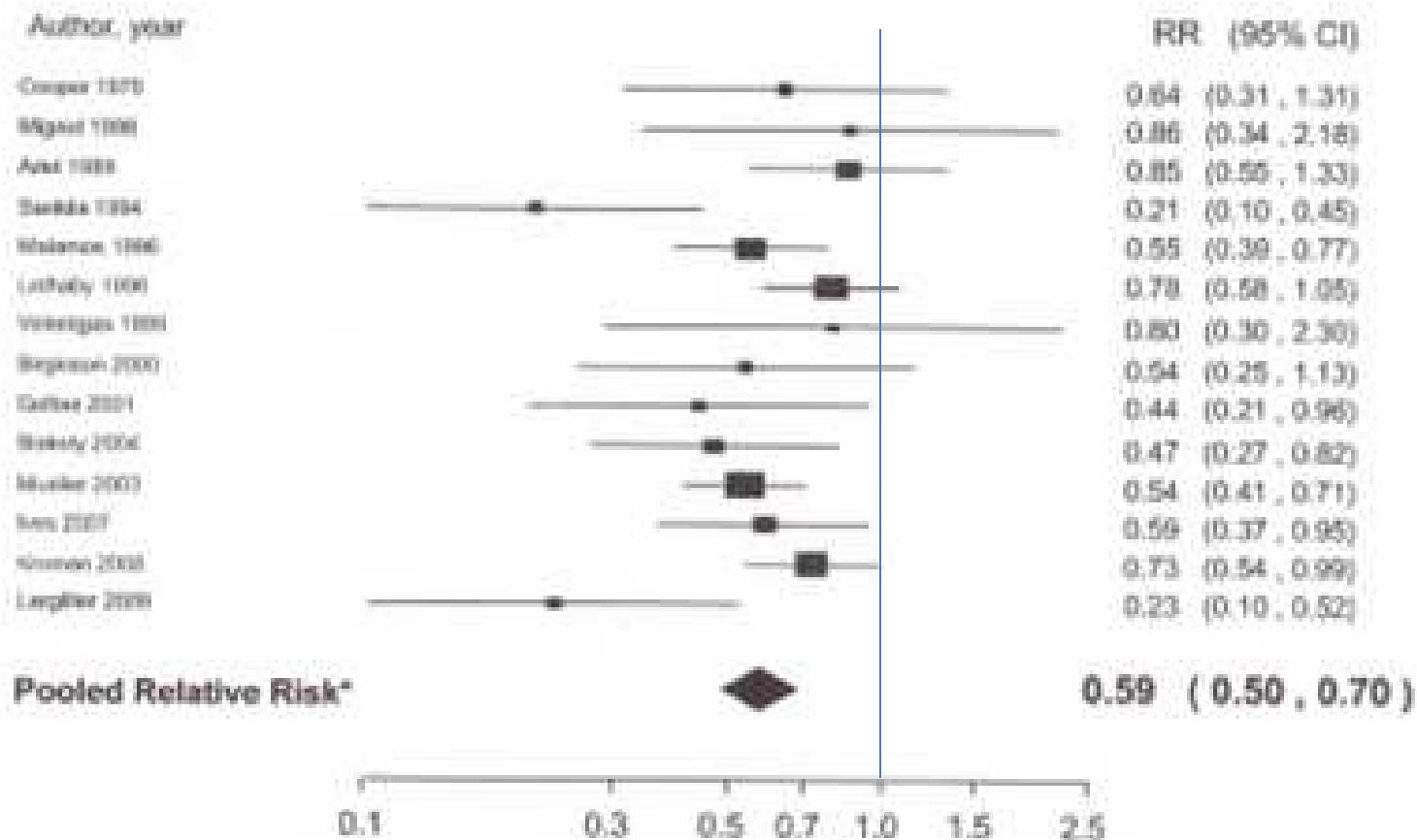
E-mail address: fedro.peccatori@ieo.it (F.A. Peccatori).

0959-8049/\$ - see front matter © 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ejca.2010.09.007

Módszer

- Metaanalízis
- 2 független elemző
- Összes publikált, retrospektív kontroll csoportos, populációs vagy kórházi regiszter alapú vizsgálat, melyben BC utáni terhesség teljes túlélésre való hatását elemezték
- Elsődleges végpont: OS (BC időpontja és halál vagy utolsó megjelenés időpontja közötti időszak)
- Random effect modell
- Korábban nem használt/publikált szenzitivitási elemzések
- 14 releváns vizsgálat
- 328 terhes és 855 kontroll



Q test for heterogeneity=22.8 (p=0.04), df=13 I²=43.1

*Mixed effect model, estimates adjusted for the heterogeneity between studies

Fig. 2 – Overall survival analysis.

Table 3 – Heterogeneity subgroups and sensitivity analysis.

Trial	No. of studies	PRR (95% CI)	p-value ^a	I ² parameter, %	χ ² for heterogeneity p-value
Sensitivity analysis					
Exclusion of the studies reporting the best results ^{9,21}	12	0.64 (0.55–0.74)		0	0.6
Exclusion of the largest study ²⁰	13	0.57 (0.47–0.69)		43.2	0.05
Exclusion of the studies with mastectomy ^{10,12,13}	11	0.56 (0.44–0.70)		50.5	0.03
Subgroup analysis					
Country					
USA	5	0.60 (0.45–0.80)		0.9	0.4
Europe	6	0.49 (0.30–0.80)		66.2	0.01
Oceania + International	3	0.69 (0.41–1.16)	0.473	17.5	0.3
Year of publication					
<2000	7	0.64 (0.46–0.89)		53.6	0.04
≥2000	7	0.56 (0.45–0.70)	0.229	27.7	0.22
Outcome of pregnancy^c					
Only full-term	5	0.55 (0.37–0.81)		58.3	0.05
Full-term + abortion	9	0.62 (0.49–0.77)	0.488	37.3	0.12
Type of studies					
Case-control	7	0.50 (0.37–0.68)		24.8	0.24
Hospital based	3	0.48 (0.26–0.88)		45.7	0.16
Population based	4	0.74 (0.56–0.99)	0.03	0	0.71
Type of estimate					
Crude	5	0.71 (0.56–0.89)		0	0.44
Adjusted	9	0.56 (0.47–0.66)	0.09	49.2	0.046
Follow-up duration (years)					
≤10	5	0.57 (0.32–1.03)		54.5	0.067
>10	9	0.59 (0.49–0.72)	0.87	43	0.08
Controlling for health status at pregnancy					
Yes ^b	4	0.85 (0.53–1.35)		15.4	0.31
No	10	0.56 (0.44–0.70)	0.038	54	0.02
Age at diagnosis					
<35 years	7	0.55 (0.44–0.68)		38.4	0.14
≥35 years	3	0.79 (0.34–1.84)	0.226	0	0.97
Time since BC diagnosis to pregnancy (months)					
6–24	5	0.34 (0.13–0.90)		71.5	0.007
>24	5	0.55 (0.36–0.84)	0.584	39.2	0.16
Lymph nodal status at diagnosis					
Negative	5	0.63 (0.41–0.96)		0	0.745
Positive	5	0.96 (0.67–1.37)	0.091	20.8	0.282
Tumour stage at diagnosis					
Local	3	0.40 (0.09–1.77)		57.2	0.097
Regional	3	0.54 (0.25–1.15)	0.921	61.1	0.076

CI, confidence interval; PRR, pooled relative risk.

^a Significance of factors from meta-regression analysis. The I² represents the percentage of total variation across studies that is attributable to heterogeneity rather than chance.

^b Three matched control studies (Mignot, Velentgas, Gelber): controls were chosen with a recurrence free survival time ≥ interval between diagnosis and pregnancy of cases; 1 population-based study (Kroman). RR for Full-term pregnancy (time-dependent covariate) derived from a Cox model for pt with available information on relapse and with adjustment for relapse (time-dependant covariate).

^c Full term includes also Live Birth and Delivery; Full-Term + abortion includes full term (live birth) and at least one amongst the following: preterm (spontaneous or elective) abortion, miscarriage, ectopic, stillbirth.

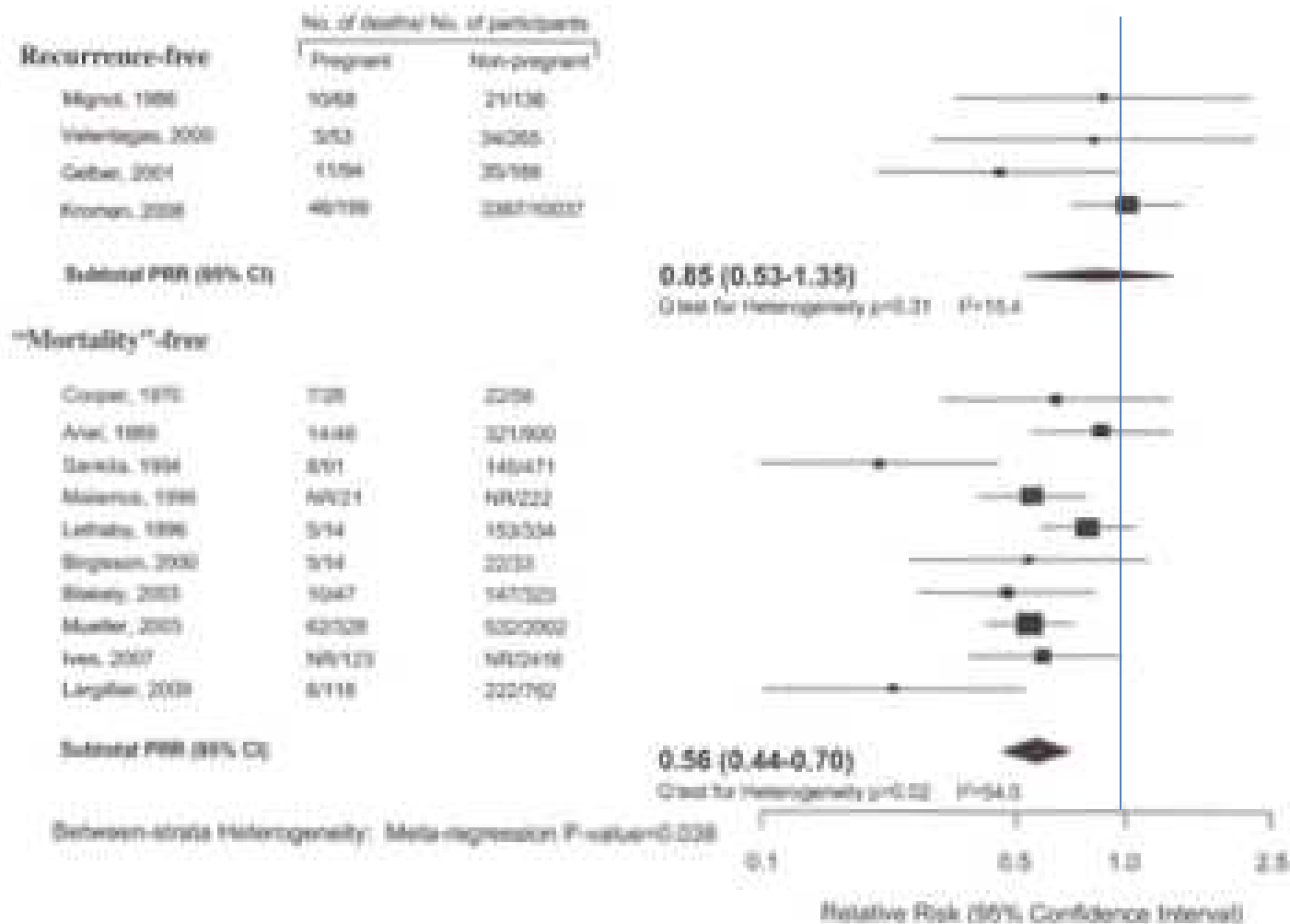


Fig. 3 - Healthy Mother Effect subgroup analysis.

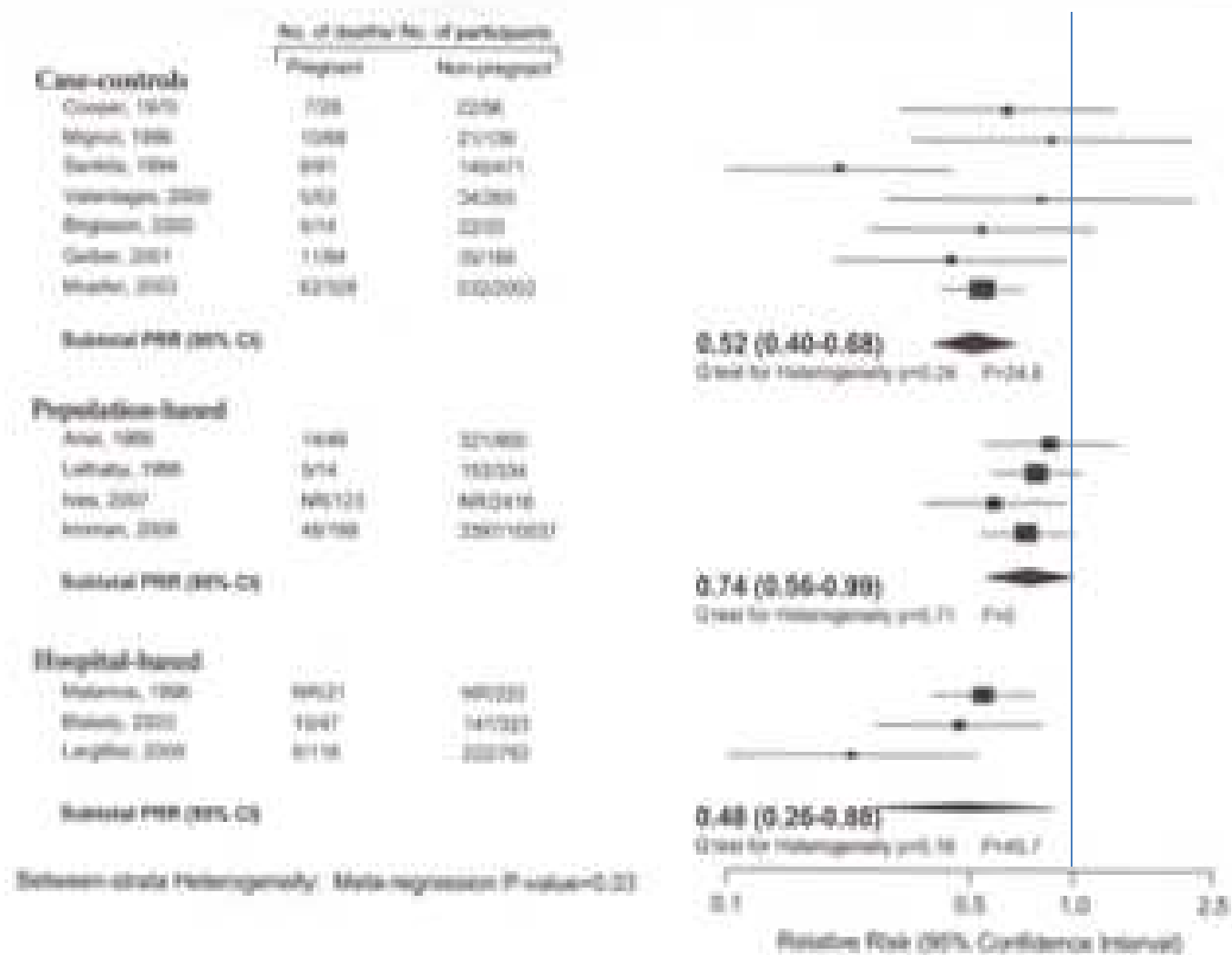


Fig. 4 - Subgroup analysis according to the type of study.

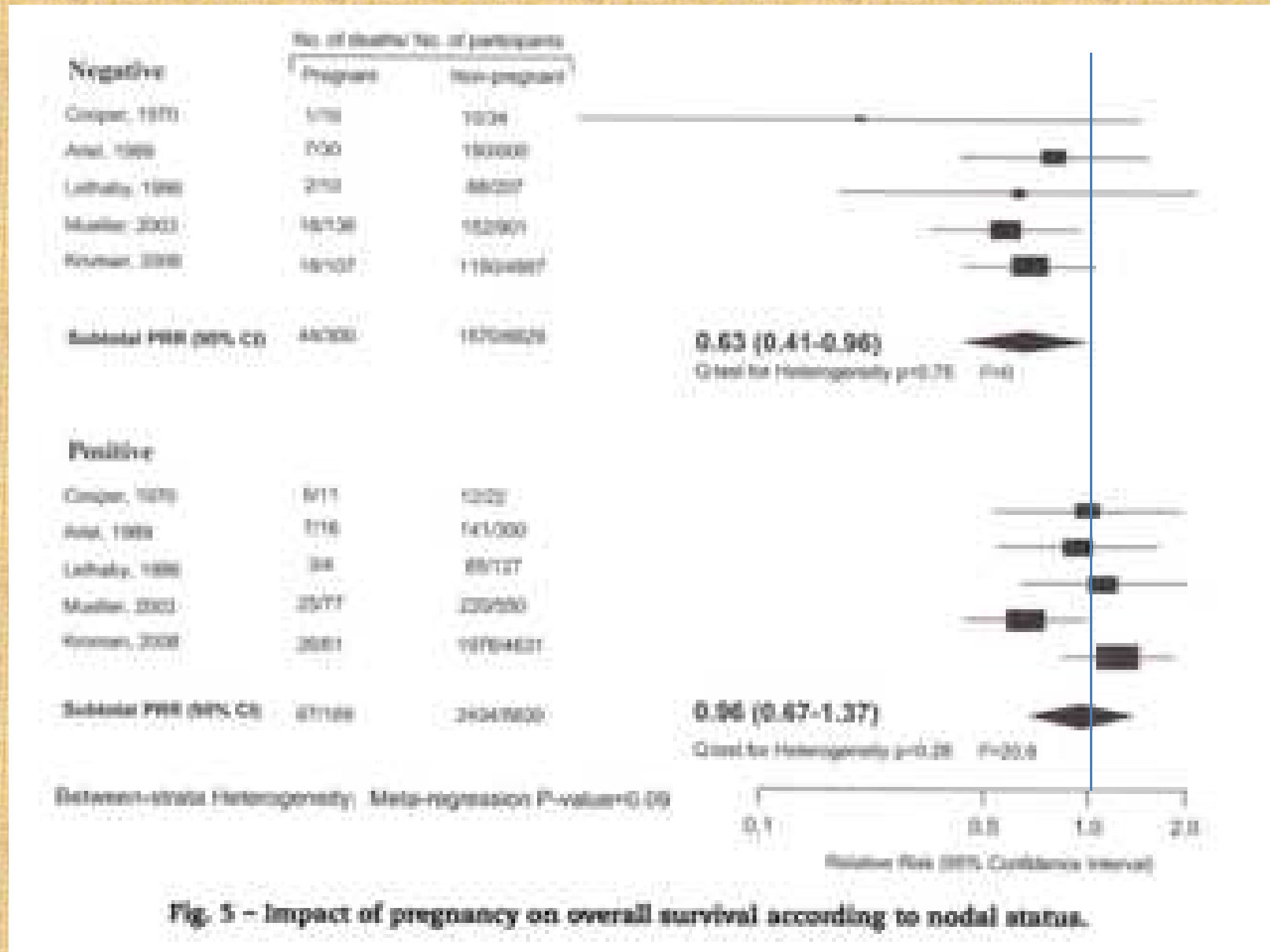


Fig. 5 - Impact of pregnancy on overall survival according to nodal status.

Következtetés

- Terhesség BC után biztonságos
- Nem kell tőle eltanácsolni a betegeket
- ER statustól független a „védő hatás”
- BC utáni első két évben még inkább protektívnek tűnik

Újabb adatok

- *Kranick J et al. Breast J. 2010:* Észak Karolinai adatbázis, 107 versus 344 nő (emlőrák dg: 1968 – 1995) .
 - Párosítás életkor, dg éve, stádium, túlélés, relapszus status a fogantatáskor
 - Sem a relapszus kockázata, sem a túlélés nem különbözött átlag 12 éve követés alatt (HR: 1.2 ill 1.0)
-
- *Mauri D et al ASCO 2010.* 20 vizsgálat metaanalízise , HME (healthy mother effect) korrekcióval.
 - OS szignifikánsan magasabb a terhességet vállalók között;, HR: 0.51

Lehetséges magyarázatok

- Hormonális környezet terhesség alatt/után
- pl. terhesség után az emlőszövet génexpressziós mintázata protektív irányba változik (ER alfa, PR és Her2 csökken, ER béta nő) (*Asztalos et al Cancer Prev res 2010*)
- Alloimmunizáció (foetalis sejtes és emlőrák sejtek közös antigénjei)
- A vizsgálat(ok) a terhesség hosszú távú védő hatását mutatja
- Rövid távú hatás? Epidemiológiai vizsgálatok szerint bidirekcionális hatás!

Ki mit javasolna

- 1, Rajta, most
- 2, Várjunk még 1-2 évet
- 3, Várjuk meg az 5 évet
- 4, Nem javasolt a terhesség

Mit tanácsoljunk?

- Bekövetkezett terhességet ne szakíttassuk meg
- Gyermekvállalás „megengedése” hamarabb, a kis kockázatú (N-) betegeknél?
- Tamoxifen kezeléssel mi történjen?? (2-6 hónap kihagyás fogamzás előtt *Pagani et al. Breast cancer res Treat 2011*)
- További adatok, prospektív elemzések szükségesek
- Terv: Breast International Group és North American Breast Cancer Group prospektív megfigyeléses vizsgálat, ER +, korai BC

Breast Cancer Res Treat
DOI 10.1007/s10549-012-1996-6

BRIEF REPORT

Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01)

**Hatem A. Azim Jr. · Otto Metzger-Filho · Evandro de Azambuja ·
Sibylle Loibl · Florine Focant · Ekaterina Gresko ·
Mounir Arfi · Martine Piccart-Gebhart**