

Diplomarbeit

**Literatur-Review: Malignome in der Schwangerschaft
Schwerpunkt: Malignome der Brust und deren Therapie**

eingereicht von

Claudia Petra Ngo RETUSSNIG

Mat.Nr.: 0534086

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gynäkologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Dr.med.univ.et scient.med Vesna Bjelic-Radisic

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Wolfgang Schoell

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Ass.-Prof. Dr.med.univ.et scient.med Vesna Bjelic-Radusic (Klinische Abteilung für Gynäkologie der Medizinischen Universität Graz) für das Ermöglichen dieser Arbeit und die hilfreiche fachliche Beratung.

Darüber hinaus möchte ich Johanna Schratt für das Korrekturlesen der Arbeit und die konstruktive Kritik meinen Dank aussprechen. Meinem Vater Peter gilt mein großer Dank für die Hilfe bei der Formatierung und Korrektur der Arbeit sowie der Lösung aller technischen Probleme. Außerdem danke ich Kathrin Hanfstingl für ihre Engelsgeduld in der Beantwortung all meiner Fragen und Judith Lenting für ihre große Hilfsbereitschaft. Meinem Freund, Uwe Dettelbacher, danke ich für die liebevolle Unterstützung und seine Geduld in den letzten Monaten.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch bei all meinen Freunden bedanken, die ich hier namentlich nicht erwähnen kann, die mich aber in meiner Studienzeit begleitet und bei der Erstellung dieser Arbeit so fabelhaft unterstützt haben. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft!

Diese Diplomarbeit möchte ich meinen Eltern Bety und Peter Retussnig widmen. Ich danke euch für die Unterstützung, Begleitung und Liebe in all den Jahren!

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Mammakarzinom ist eines der häufigsten Malignome in der Schwangerschaft. Da immer mehr Frauen erst in einem fortgeschrittenen Alter gebären ist zu erwarten, dass die Inzidenz schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome weiter steigen wird. Sie werden häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und bedürfen einer adjuvanten systemischen Therapie. Die verfügbaren Daten zum Management von Mammakarzinomen in der Schwangerschaft sind limitiert und es gibt noch immer Unsicherheiten bezüglich der optimalen Therapie.

Methoden: In dieser Review wurde die derzeit verfügbare Literatur zu Management und systemischen Therapiemodalitäten des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft zusammengefasst. Dazu wurde die medizinische Datenbank PubMed für den Zeitraum von 1960-2010 nach relevanten Publikationen durchsucht und die Suchergebnisse durch Referenzen relevanter Artikel erweitert.

Ergebnisse: Chemotherapie ist im 1. Trimester der Schwangerschaft, auf Grund eines hohen Risikos fetaler Malformationen, kontraindiziert. Nach der 12. Schwangerschaftswoche kann eine Anthrazyklin basierende Chemotherapie mit relativ geringem fetalem Risiko angewendet werden. Die Evidenz zum Gebrauch neuerer chemotherapeutischer Agentien wie Taxanen oder Platinsalzen in der Schwangerschaft ist hauptsächlich auf Fallbeispiele und retrospektive Kohortenstudien begrenzt. Ihre routinemäßige Anwendung wird nicht empfohlen. Tamoxifen und „Target-Agents“ wie Trastuzumab werden mit fetalen Schädigungen assoziiert, ihr Einsatz sollte während der Schwangerschaft ebenfalls vermieden werden.

Diskussion: Die Behandlung von Mammakarzinomen in der Schwangerschaft ist äußerst komplex und erfordert eine multidisziplinäre Herangehensweise. Nutzen und Risiko einer antineoplastischen Behandlung während der Schwangerschaft müssen gegeneinander abgewogen werden. Einerseits könnten die angewendeten Therapiemaßnahmen den Fetus schädigen, andererseits kann ein Aufschub der Therapie das mütterliche Leben gefährden. Daten prospektiver Studien und landesweiter Register sind notwendig um weitere Informationen zur Behandlung des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft zu erhalten und Langzeiteffekte einer Chemotherapieexposition in utero besser einschätzen zu können.

Abstract

Background: Breast cancer is one of the most common malignancies occurring during pregnancy. As ever more women delay childbearing nowadays, the incidence of pregnancy-associated breast cancer (PABC) will likely increase. As PABC is often diagnosed at an advanced stage, adjuvant systemic therapy is needed quite often. Data concerning the management of breast cancer during pregnancy are limited and there is still a lack of clarity regarding the optimal treatment.

Methods: Current literature regarding management and systemic treatment modalities of PABC is summarized in this review. Data were collected by searching PubMed and references from relevant articles for the period from 1960 to 2010.

Results: Chemotherapy is contraindicated during the first trimester of pregnancy because of high risk of fetal malformations. Thereafter, anthracycline based chemotherapy can be given with minimal risk to the fetus. Little evidence beyond case reports and small cohort studies exists for newer chemotherapeutic agents like taxanes or platinum compounds. Their routine use during pregnancy is not recommended. Tamoxifen and target agents like trastuzumab are associated with fetal harm and should also be avoided during pregnancy.

Discussion: The management of breast cancer concurrent with pregnancy is complex and a multidisciplinary approach is required. Risks and benefits of antineoplastic treatment during pregnancy have to be balanced. On one hand certain treatment options may harm the fetus, on the other hand delaying therapy may endanger the mothers life. Data from prospective studies and nationwide databases are needed to provide further information concerning the management of PABC, and in particular the long-term effects of systemic therapy during pregnancy.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Malignome in der Schwangerschaft	2
1.1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.2 Diagnostik.....	3
1.2 Therapieoptionen bei Malignomen in der Schwangerschaft.....	4
1.2.1 Operative Therapie.....	5
1.2.2 Radiotherapie.....	6
1.2.3 Chemotherapie.....	6
1.2.4 Antihormonelle Therapie.....	7
1.2.5 Target-Therapie.....	8
1.2.6 Supportive Therapie.....	9
1.3 Fetale Entwicklung und Organogenese.....	10
1.3.1 Auswirkungen diagnostischer Verfahren auf den Fetus.....	12
1.3.2 Auswirkungen therapeutischer Verfahren auf den Fetus.....	15
1.3.2.1 Operative Therapie	15
1.3.2.2 Radiotherapie.....	16
1.3.2.3 Chemotherapie.....	16
1.3.2.4 Antihormonelle Therapie.....	20
1.3.2.5 Target-Therapie.....	20
1.3.2.6 Supportive Therapie.....	21
1.4 Prognose.....	23
1.4.1.1 Plazentare und fetale Metastasen.....	23
1.4.1.2 Schwangerschaften in Folge.....	23
1.5 Mammakarzinom in der Schwangerschaft	25
1.5.1 Definition.....	25
1.5.2 Epidemiologie.....	25
1.5.3 Genetik	25
1.5.4 Pathologie.....	26
1.5.5 Diagnostik.....	27
1.5.6 Prognose.....	29
1.5.7 Therapie.....	30
2 Material und Methoden.....	31
3 Ergebnisse - Systemische Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft.....	33
3.1 Chemotherapie.....	34
3.2 Antihormonelle Therapie.....	50
3.3 Target-Therapie.....	52
4 Diskussion.....	54
5 Schlussfolgerung.....	66
6 Literaturverzeichnis.....	68

Glossar und Abkürzungen

A	Doxorubicin
Abb.	Abbildung
AC	Kombinationstherapie (Doxorubicin+Cyclophosphamid)
ASD	Atriumseptumdefekt
av-Fistel	arteriovenöse Fistel
B	Bisphosphonate
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA1/2	Breast Cancer 1 and 2
C	Cyclophosphamid
CD20	Antigen auf B-Lymphozyten
CMF	Kombinationstherapie (Cyclophosphamid+Methotrexat+5Fluorouracil)
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
E	Epirubicin
EC	Kombinationstherapie (Epirubicin+Cyclophosphamid)
EGF	Epidermal-Growth-Factor
ER	Estrogen Receptor
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
F	5-Fluorouracil
FAC	Kombinationstherapie (5-Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid)
FEC	Kombinationstherapie (5-Fluorouracil+Epirubicin+Cyclophosphamid)
FG	Frühgeburt
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Her2/neu	Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor 2
IS	ionisierende Strahlung
IUFD	intrauterine fetal death
IUWR	intrauterine Wachstumsrestriktion
IQ	Intelligenz-Quotient
KOF	Körperoberfläche
LBA	Ligand-Binding-Assay

M	Methotrexat
Mo	Monat
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	nicht angegeben
NE	normale Entwicklung
NRV	neonatales respiratorisches Versagen
P	Perzentile
PgP	P-Glykoprotein
PR	Progesterone Receptor
RTX	Radiotherapie
SA	Schulalter
Sectio-C	Sectio caesarea
TA	Truncus arteriosus
Tab.	Tabelle
Tc99	Technetium-99
VEGF	Vascular-Endothelial-Growth-Factor
VSD	Ventrikelseptumdefekt
vs.	Versus
W	Gestationswoche

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 ⁵ : Empfohlener Entscheidungsbaum für die Behandlung schwangerschafts-assoziierter Malignome, chirurgische Interventionen wurden nicht berücksichtigt.....	4
Abbildung 2 ¹⁴ : Chemotherapeutika nach Substanzklassen.....	7
Abbildung 3 ¹⁴ : Kritische Perioden in der pränatalen Entwicklung.....	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ² : Inzidenz schwangerschaftsassoziierter Malignome.....	2
Tabelle 2 ¹⁹ : Anwendung und Angriffspunkte der Target-Agents.....	8
Tabelle 3 ²² : Effekte ionisierender Strahlung in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	12
Tabelle 4 ²⁴ : Bildgebende Verfahren und assoziierte fetale Strahlendosis.....	14
Tabelle 5: Doxorubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	36
Tabelle 6: Doxorubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	37
Tabelle 7: Doxorubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	38
Tabelle 8: Epirubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	40
Tabelle 9: Epirubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	41
Tabelle 10: Methotrexat in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	43
Tabelle 11: Docetaxel n der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	45
Tabelle 12: Paclitaxel in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	46
Tabelle 13: Vinorelbin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	47
Tabelle 14: Vincristin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	48
Tabelle 15: 5-Fluorouracil, Melphalan und Mitoxantron in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	49
Tabelle 16: Tamoxifen in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	51
Tabelle 17: Trastuzumab in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie.....	53

1 Einleitung

Malignome in der Schwangerschaft sind ein seltenes, dafür aber ein umso schwieriger zu handhabendes Problem im klinischen Alltag. Die derzeitige Inzidenz liegt bei ca. 1/1000 Schwangerschaften. Maligne Tumore der Cervix uteri und der Mammæ gehören dabei zu den häufigsten Tumor Entitäten¹.

Das diagnostische und therapeutische Management schwangerer Tumorpatientinnen stellt eine besondere Herausforderung dar, da dabei das Wohlergehen zweier Individuen, Mutter und Fetus, bedacht werden muss. Einerseits ist die Durchführung einer standardisierten, dem jeweiligen Tumortyp entsprechenden, Therapie der Mutter teilweise nur unter Gefährdung der fetalen Gesundheit und der Entwicklung möglich. Andererseits kann die Verzögerung oder Modifizierung der notwendigen antineoplastischen Therapie zur Gewährleistung der Geburt eines gesunden Kindes die Prognose der Mutter negativ beeinflussen². Daher ist es von entscheidender Bedeutung jene Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen, die für Mutter und Fetus während der Schwangerschaft sicher sind. Das Ziel der Behandlung schwangerer Tumorpatientinnen unterscheidet sich dabei nicht vom Therapieziel bei nicht schwangeren Patientinnen mit Malignomen: lokale Tumorkontrolle und Prävention systemischer Streuung. Zur bestmöglichen Lösung dieses maternal-fetalen Konflikts ist die intensive Zusammenarbeit aller beteiligter Disziplinen, unter Miteinbeziehung der Eltern, zur Festlegung eines optimalen individuellen Weges erforderlich².

Erfahrungen zur Behandlung schwangerschaftsassoziierter Malignomen sind aufgrund ihrer Seltenheit limitiert, vorhandene Daten entstammen hauptsächlich retrospektiven Kohortenstudien, Fallserien und einzelnen Fallbeispielen. Die Festlegung von Richtlinien für ein optimales Management von Malignomen bei Schwangeren ist aufgrund dieses relativen Informationsmangels erschwert, strikte Behandlungsprotokolle fehlen gänzlich.

Im Folgenden wird ein allgemeiner Überblick über Malignome in der Schwangerschaft und die wichtigsten Phasen der Organogenese gegeben. Diagnostische Möglichkeiten und bestehende Therapieoptionen werden beleuchtet und die derzeit bekannten Konsequenzen für den Feten angegeben. Im speziellen Teil wird das schwangerschaftsassozierte Mammakarzinom ausführlich behandelt und dessen bestmögliche Therapie dargelegt.

1.1 Malignome in der Schwangerschaft

1.1.1 Epidemiologie

Maligne Tumore sind, nach den kardiovaskulären Erkrankungen, weltweit die zweithäufigste Todesursache von Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter. Rund 0,8% aller Malignome werden während der Schwangerschaft diagnostiziert³.

Schwangerschaftsassozierte Malignome sind insgesamt relativ selten, aber keine Rarität. Circa ein Drittel aller Todesfälle unter Schwangeren ist durch malignes Wachstum bedingt. Die häufigsten malignen Tumore in der Schwangerschaft sind dabei das Mammakarzinom, das Maligne Melanom und das Karzinom der Cervix uteri². Tabelle 1 fasst die Inzidenzen der häufigsten Tumore zusammen.

Tumortyp	Inzidenz*
Malignes Melanom	1:1000 - 10000
Mammakarzinom	1:3000 - 10000
Zervixkarzinom	1:2000 - 10000
Lymphom	1:1000 - 6000
Leukämie	1:75000 – 100000
Ovarialkarzinom	1:10000 – 100000

*Malignome pro Schwangerschaft/ Geburt

Tabelle 1²: Inzidenz schwangerschaftsassoziierter Malignome

Das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt ihres ersten Kindes ist in den vergangenen Jahren stetig gestiegen. Da der Häufigkeitsgipfel vieler Malignome im fortgeschrittenen Alter liegt, ist mit einer steigenden Inzidenz schwangerschaftsassoziierter Malignome zu rechnen. Kliniker werden daher in Zukunft häufiger mit diesem Dilemma konfrontiert werden⁴.

1.1.2 Diagnostik

Diagnoseverzögerungen bei schwangerschaftsassozierten Malignomen sind relativ häufig. Ursache dafür sind vor allem physiologische Veränderungen des weiblichen Körpers während der Schwangerschaft und Laktationsperiode, die die Detektion von Malignomen erschweren und ihre Symptome maskieren können. Zusammen mit einem eher zögerlichen Einsatz vieler diagnostischer Maßnahmen aus Furcht vor Komplikationen kommt es dadurch teilweise zu erheblichen Diagnoseverzögerungen und einem erhöhten Risiko, das Malignom erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium aufzuspüren^{5 6}. Eine Ausnahme stellt das invasive Karzinom der Cervix uteri dar, das, aufgrund routinemäßiger gynäkologischer Kontrolluntersuchungen während der Schwangerschaft, öfter in einem frühen Stadium diagnostiziert wird als in der altersentsprechenden Normalbevölkerung⁵.

Im Rahmen des diagnostischen Prozedere, bei einer schwangeren Frau mit Verdacht auf ein malignes Geschehen, muss eine genaue physikalische Untersuchung erfolgen. Dabei sollte vor allem auf palpable Lymphknoten, Brustveränderungen, Hautläsionen und Leber- oder Milzvergrößerung geachtet werden. Gewebeproben suspekter Läsionen können risikoarm durch Feinnadelaspiration, Stanzbiopsien oder offene Biopsien gewonnen werden⁷.

Bei der Anwendung radiographischer bildgebender Verfahren muss auf eine möglichst geringe fetale Strahlendosis geachtet werden, um die Gesundheit des Fetus nicht zu gefährden. Innerhalb der bildgebenden Verfahren gelten das Thorax-Röntgen und die Mammographie unter adäquater Abschirmung des Abdomen sowie sonographische Untersuchungen als relativ sicher. Im dringenden Bedarfsfall können diese Basisuntersuchungen nach dem 1. Trimenon durch eine nativ-Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt werden. Die Verwendung des potentiell teratogenen Kontrastmittels Gadolinium wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Computertomographie (CT) und Anwendungen mit Radioisotopen setzen den Embryo ionisierenden Strahlendosen aus, die mit einem erhöhten Risiko für mutagene, teratogene und karzinogene Effekte assoziiert sind. Sie sind daher in der Schwangerschaft zu vermeiden. Kleinere Eingriffe wie Knochenmarkbiopsien und endoskopische Untersuchungen sind in der Schwangerschaft relativ risikoarm, die Dosierung intravenöser Sedativa und Opioide sollte allerdings mit Vorsicht erfolgen⁸.

1.2 Therapieoptionen bei Malignomen in der Schwangerschaft

Es gibt keine validierten Therapiestandards für das Vorgehen nach Diagnose eines Malignoms in der Schwangerschaft. Abbildung 1 gibt einen Überblick über mögliche therapeutische Vorgehensweisen in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft.

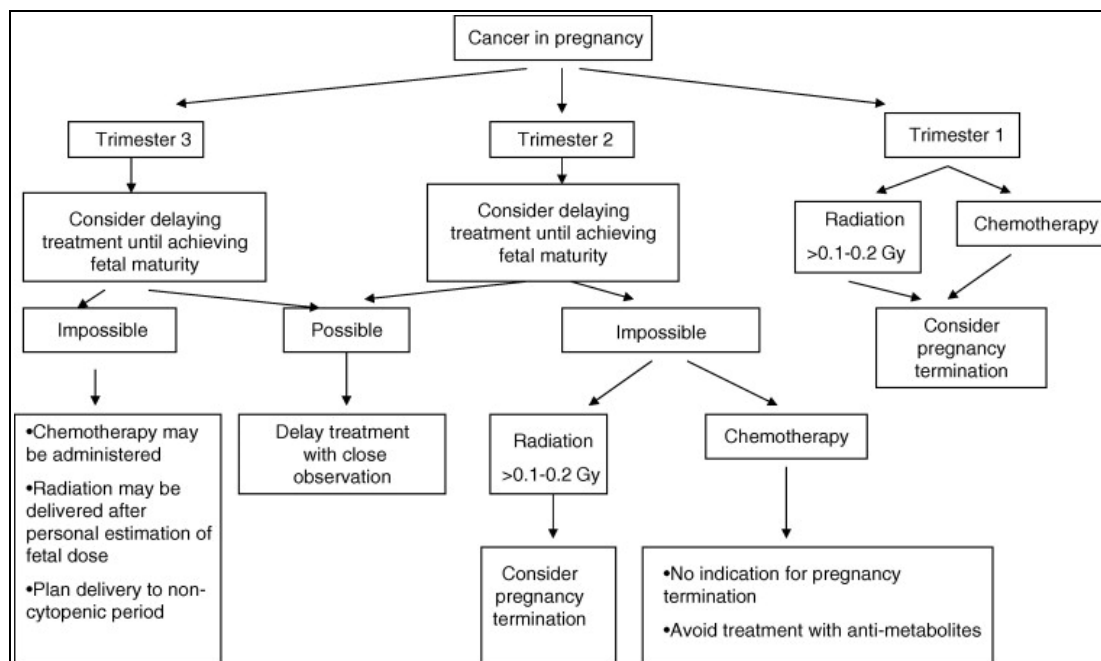


Abbildung 1³: Empfohlener Entscheidungsbaum für die Behandlung schwangerschaftsassoziierter Malignome, chirurgische Interventionen wurden nicht berücksichtigt

Tumore im 1. Trimester stellen die behandelnden Ärzte vor große Probleme, da der Fetus in dieser Zeit besonders vulnerabel auf toxische Einflüsse wie zytotoxische Agentien und ionisierende Strahlung reagiert. Eine Chemotherapie sollte daher nach Möglichkeit erst nach dem 1. Trimenon erfolgen, Radiatio und antihormonelle Therapien sollten prinzipiell erst nach der Geburt durchgeführt werden. Chirurgische Interventionen können mit relativ geringem fetalem Risiko während der gesamten Schwangerschaft durchgeführt werden. Allerdings ist eine Allgemeinanästhesie während des 1. Trimesters mit einem 1-2%igen Risiko eines spontanen Aborts verbunden. Fallspezifisch müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung während der Schwangerschaft gegen eine vorzeitige Entbindung mit Vorverlegung der Radiatio und Optimierung der Systemtherapie abgewogen werden^{4 7}.

Die Unterscheidung zwischen relativer und absoluter Therapie-Indikation ist, vor allem bei Diagnosestellung im 1. Trimenon, essentiell. Bei relativer Therapieindikation verschlechtert eine Verzögerung des Therapiebeginns die mütterliche Prognose nicht und es kann bis zum Ende der 12. SSW mit der Therapieinitiation zugewartet werden. Therapeutische Interventionen nach dem 1. Trimester sind mit einem weitaus geringeren Risiko für schädigende Effekte behaftet. Wenn die Umstände es erlauben ist auch ein Therapieaufschub auf die post partum Periode bei geplanter vorzeitiger Entbindung, nach Erreichen der fetalen Reife, möglich. Bei absoluter Therapieindikation kann jede Verzögerung der Therapie das mütterliche Leben gefährden. Sind Chemo- oder Radiotherapie im 1. Trimester notwendig, muss die Beendigung der Schwangerschaft zur optimalen Tumorthherapie und Sicherung des mütterlichen Lebens mit der Patientin und ihrer Familie diskutiert werden⁹.

Da die Schwangerschaft per se die Prognose der Patientinnen nicht negativ beeinflusst, wird nur in speziellen Fällen wie Radio- oder Chemotherapie im 1. Trimenon, der Notwendigkeit einer radikalen gynäkologischen Operation oder schlechter maternaler Überlebenschancen ein Abbruch der Schwangerschaft angeraten. Es gibt keine Evidenz, dass bei Bestehen einer adäquaten antineoplastischen Therapie eine Termination der Schwangerschaft die Prognose der Patientin verbessert^{2 8}.

1.2.1 Operative Therapie

Bei einigen Malignomarten, wie z.B. dem Karzinom der Cervix uteri oder dem Mammakarzinom, sind chirurgische Interventionen die Eckpfeiler des Therapieregimes. Dank modernster Technologien in Chirurgie und Anästhesie können operative Eingriffe in den meisten Fällen mit relativ großer Sicherheit für den Fetus während der gesamten Schwangerschaft durchgeführt werden. Eine Ausnahme stellt das invasive Karzinom der Cervix uteri dar, dessen Behandlung die Entfernung des Uterus mitsamt Fetus notwendig machen kann¹⁰.

Interventionen im 1. Trimenon gehen jedoch mit einer Erhöhung der Fehlgeburtenrate von bis zu 10% einher, vor allem bei abdominalen Eingriffen besteht ein erhöhtes Risiko. Bei Diagnose eines Tumors im 3. Trimenon kann der Eingriff, abhängig von den Umständen, auf einen Termin nach der Entbindung verlegt werden^{5 8}.

1.2.2 Radiotherapie

Strahlentherapeutische Interventionen sollten nach Möglichkeit erst post partum erfolgen, um den Fetus vor möglichen Schäden in Folge der Strahlenexposition zu schützen. Fetale Strahlendosen über 50-100mGy sind mit kongenitalen Malformationen, mentaler und physischer Retardierung assoziiert. Radiation der Bauch- oder Beckenregion, z.B. in der Therapie gynäkologischer Malignome, setzt den Fetus extrem hohen Strahlungsdosen aus. Ist in diesen Fällen kein Therapieaufschub bis nach der Entbindung möglich (fortgeschrittener Tumor, rasche Progression), so ist in der Regel ein Schwangerschaftsabbruch unumgänglich¹¹. Bei einer zu erhaltender Schwangerschaft kann Radiotherapie nur angewendet werden, wenn der Fetus einen ausreichenden Abstand zum Bestrahlungsfeld hat und die fetale Strahlenexposition die teratogene Schwellendosis von 50-100 mGy nicht übersteigt. Dies hängt sowohl vom Gestationsalter als auch von der Lokalisation der zu behandelnden Region. Bei absoluter Indikation und nach Ausschöpfung aller Alternativen können nach diesem Ansatz Kopf, Nacken, Brust und Extremitäten radiotherapeutisch behandelt werden^{12 8}.

1.2.3 Chemotherapie

Chemotherapeutika greifen, abhängig von ihrer Substanzklasse, in verschiedene Phasen des Zellzyklus ein und wirken dadurch zytostatisch und antineoplastisch. Kombinations-therapien mit Medikamenten aus verschiedenen Substanzklassen werden Monotherapien vorgezogen. Aufgrund ihres relativ geringen molekularen Gewichts können die meisten zytotoxischen Agentien die Plazentaschranke überwinden und den Fetus in signifikanten Konzentrationen erreichen¹³.

Bei der Dosierung der Chemotherapeutika müssen verschiedene physiologische Veränderungen im Rahmen der Schwangerschaft bedacht werden. Das erhöhte Plasmavolumen, die gesteigerte renale Clearance und die Bildung eines „dritten Raumes“ durch die Amnionflüssigkeit können zu veränderten Wirkstoffkonzentrationen im Blut der Schwangeren im Vergleich zu nicht schwangeren Patientinnen führen. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Medikamente könnten dadurch verändert werden und die Prediktion möglicher Effekte wird erschwert. Der Einfluss der Chemotherapeutika auf die fetale Gesundheit

hängt dabei von Art der verwendeten Substanz, Dauer und Dosis der Applikation sowie vom Gestationsalter des Fetus ab^{14 13 15}.

In Tierversuchen zeigten nahezu alle Chemotherapeutika ein teratogenes Potential. Ihr Einsatz im 1. Trimenon geht mit einem erhöhten Risiko für schwere teratogene Effekte einher. Der Einsatz von Chemotherapeutika im 2. und 3. Trimenon gilt als relativ sicher, das Risiko für Fehlbildungen entspricht circa dem der Normalbevölkerung. Es können sich allerdings nicht teratogene Effekte wie z.B. eine Verminderung des Geburtsgewicht ergeben^{8 16}. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die derzeit verwendeten sechs Klassen der Chemotherapeutika.

<u>Antimetabolite</u> Methotrexat, 5-Fluorouracil, Amniopterin, Cytarabin, Tioguanin, Mercaptopurin
<u>Alkylierende Agentien</u> Cyclophosphamid, Melphalan, Busulfan, Ifosphamid, Chlorambucil, Dacarbazin, Carmustin, Mechlorethamin- Hydrochlorid, Thiotepa
<u>Anthrazyklin-Antibiotika</u> Doxorubicin, Epirubicin, Bleomycin, Actinomycin, Daunorubicin, Idarubicin, Dactinomycin,, Mitoxantron
<u>Vinkaalkaloide</u> Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin
<u>Taxane</u> Paclitaxel, Docetaxel
<u>Platinsalze</u> Cisplatin, Carboplatin

Abbildung 2¹⁴: Chemotherapeutika nach Substanzklassen

1.2.4 Antihormonelle Therapie

Die antihormonelle antineoplastische Therapie spielt bei Frauen vor allem in der Behandlung von Östrogenrezeptor (ER)- und Progesteronrezeptor (PR)- positiven Mammakarzinomen eine Rolle. So führen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)- Analoga wie Goserelin zur Ausschaltung der Ovarien. Aromatase-Inhibitoren (Anastrozol, Letrozol) hemmen die Östrogenproduktion. Steroidale ER-Antagonisten führen zu einem

ER-Abbau. Tamoxifen, ein selektiver ER-Modulator, der die Bindung von Östrogen an ER hemmt, ist das Standardpräparat in der Behandlung prämenopausaler Frauen mit ER-positiven Mammakarzinomen. Tamoxifen wird außerdem zur palliativen Behandlung von Ovarialkarzinomen eingesetzt. Bei Endometriumkarzinomen kann eine hochdosierte Gestagentherapie in Erwägung gezogen werden. In der Schwangerschaft wird von antihormonellen Maßnahmen abgeraten^{17 18}.

1.2.5 Target-Therapie

„Target-Agents“ sind relativ neue, biotechnologisch hergestellte, molekulare und zielgerichtete Medikamente, von denen viele noch experimentell sind. Sie werden in der Regel auf dem Markt eingeführt, bevor eine ausreichende Menge an Daten zu ihrer Sicherheit in der Schwangerschaft vorliegt. Ihr Einsatz bei schwangeren Patientinnen muss daher mit großer Vorsicht erfolgen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die derzeit verfügbaren Medikamente¹⁹.

<u>Medikament</u>	<u>Angriffspunkt</u>	<u>Anwendung</u>
Trastuzumab	Monoklonaler anti-Her2/neu-Antikörper	Mammakarzinom
Lapatinib	Tyrosinkinase-Inhibitor	Mammakarzinom
Rituximab	Monoklonaler anti-CD20-Antikörper	Non-Hodgkin-Lymphom
Cetuximab	EGF-Rezeptor Blockade	Kolonkarzinom Kopf-Hals-Tumore
Bevacizumab	VEGF-Rezeptor Blockade	Kolonkarzinom Mammakarzinom
Imatinib	Tyrosinkinase-Inhibitor	Chronisch myeloische Leukämie Gastrointestinaler Stromatumor

Tabelle 2¹⁹: Anwendung und Angriffspunkte der Target-Agents

1.2.6 Supportive Therapie

Im Rahmen einer Chemotherapie muss in der Regel eine große Palette supportiver Medikamente eingesetzt werden. Die jeweiligen Wirkstoffe zeigen unterschiedliche Risiken beim Einsatz in der Schwangerschaft. Ihre Anwendung bedarf in jedem Fall einer strengen Indikationsstellung und Nutzen-Risikoabwägung¹⁹.

Im 1. Trimenon können Antiemetika wie z.B. Ondansetron und Metoclopramid ohne Risiko verabreicht werden. Von der Anwendung von Kortikosteroiden ist Abstand zu nehmen. Analgetika wie z.B. Paracetamol, Opioide, anti-inflammatorische Agentien und wachstumsfördernde Zytokine wurden schwangeren Patientinnen nach dem 1. Trimenon ohne Negativeffekte für den Fetus appliziert. Die Gabe von Bisphosphonaten, und Somatostatin sollte erst nach der Entbindung erfolgen⁸.

1.3 Fetale Entwicklung und Organogenese

Die Kenntnis der sensiblen Phasen der fetalen Entwicklung ist für ein möglichst risikoarmes Management schwangerer Tumorpatientinnen unabdingbar. Nicht wenige der diagnostischen Maßnahmen und antineoplastischen Therapien bergen ein beträchtliches teratogenes Potential und können den Embryo, je nach Zeitpunkt der Applikation, in unterschiedlichem Ausmaß schädigen. Fehlbildungen reflektieren hierbei das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Exposition¹⁵(Abb.3).

Eine Schwangerschaft (40 Wochen insgesamt) wird in drei circa gleich lange Perioden von jeweils 12-13 Wochen, die sogenannten Trimenone, unterteilt. Innerhalb des 1. Trimenons (Woche 0-12) findet die Organogenese statt, hier sind die Effekte teratogener Einflüsse am gravierendsten. Im 2. (Woche 13-26) und 3. (Woche 27 - Geburt) Trimenon ist der Fetus weniger anfällig. Gegen Ende des zweiten Trimenons, in der 24+0 Schwangerschaftswoche (SSW), ist die Grenze der Lebensfähigkeit erreicht^{20 21}.

Entwicklungsperioden des Fetus:

1) Präimplantations- und frühe Postimplantationsperiode (erste und zweite Woche)

In diesem Zeitraum entwickelt sich aus der befruchteten Eizelle nach einigen mitotischen Teilungen, Implantation in den Uterus und weiteren Teilungsschritten ein „noch“ undifferenzierter multizellulärer Organismus. In dieser Phase gilt das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“, negative äußere Einflüsse in diesem Zeitraum führen entweder zu einem spontanen Abgang der Frucht oder bleiben folgenlos¹⁴.

2) Embryonalperiode/ Organogenese (dritte bis achte Woche)

In dieser Phase entwickeln sich die Organanlagen, am Ende der Embryonalperiode sind alle größeren Organe und Organsysteme angelegt. Der Embryo ist während der Organogenese besonders anfällig gegenüber schädigenden Faktoren. Die meisten kongenitalen Fehlbildungen entstehen in dieser Periode. Die Entwicklung der verschiedenen Organsysteme läuft dabei nicht zeitgleich ab. Herz, Neuralleiste und Gliedmaßen werden z.B. früher angelegt als Gaumen und Ohren¹⁴.

3) Fetalperiode (dritter Monat bis zur Geburt)

Intrauterines Wachstum und Reifung des Fetus stehen hier im Vordergrund, die Differenzierung tritt hinter die Zellvermehrung zurück. Unter dem Einfluss zytotoxischer Faktoren entstehen daher kaum noch Fehlbildungen, es kann allerdings durch Zelluntergang zu funktionellen Einbußen, intrauteriner Wachstumsretardierung, geringem Geburtsgewicht, Früh- oder Totgeburten kommen. Das zentrale Nervensystem, die Gonaden, das Hämatopoetische System sowie Augen, Ohren und Gaumen haben ihre Entwicklung mit Beginn der Fetalperiode noch nicht abgeschlossen und bleiben daher auch nach der Embryonalphase für schädigende äußere Einflüsse empfänglich¹⁴.

Period of dividing zygote, implantation, and bilaminar embryo (weeks)		Main Embryonic Period (weeks)						Fetal Period (weeks)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38	
		Neural-tube defects						Mental retardation				CNS
		TA, ASD, and VSD			Heart							
		Amelia, meromelia		Upper limb								
		Amelia, meromelia		Lower limb								
		Cleft lip			Upper lip							
		Low-set malformed ears and deafness						Ears				
		Microphthalmia, cataracts, glaucoma						Eyes				
				Enamel hypoplasia and staining			Teeth					
				Cleft palate			Palate					
				Masculinisation of female genitalia			External genitalia					
Death of embryo and spontaneous abortion common		Major congenital anomalies						Functional defects and minor anomalies				

Abbildung 3¹⁴: Kritische Perioden in der pränatalen Entwicklung

TA=Truncus arteriosus; ASD=Atriumseptumdefekt; VSD=Ventrikelseptumdefekt

*Punkte auf den Feten: Lokalisationen der häufigsten Malformationen durch teratogene Effekte

**Horizontale Balken: fetale Entwicklung in einer hoch-sensiblen (dunkelgrau) und weniger sensiblen (hellgrau) Periode

1.3.1 Auswirkungen diagnostischer Verfahren auf den Fetus

Bildgebende Verfahren spielen in der Diagnostik und im Staging maligner Tumore eine wichtige Rolle. Bei schwangeren Patientinnen muss darauf geachtet werden sich möglichst auf Verfahren zu beschränken, die den Fetus keinen unnötigen Risiken aussetzen. Der Einsatz ionisierender Strahlen in der Bildgebung birgt verschiedene Risiken. Die vorhandenen Informationen zu den potentiellen Negativeffekten der Strahlung stammen dabei primär aus Studien an Tieren, Daten von Überlebenden nuklearer Explosionen und Daten von Kindern, die in utero diagnostischen Röntgenstrahlen ausgesetzt waren²².

Als potentielle Negativeffekte ionisierender Strahlung werden Fehl- oder Totgeburten, Fehlbildungen, Wachstumsretardierung, mentale Retardierung und Karzinogenese beschrieben. Dabei hängt das Risiko ihrer teratogenen und kanzerogenen Wirkung von mehreren Faktoren ab: Art der Strahlung, absorbierte Strahlendosis, Gestationsalter des Fetus, Fraktionierung und Bestrahlungsfeld²³. Deterministische und stochastische Effekte ionisierender Strahlen werden unterschieden. Deterministische Effekte treten bei Überschreiten einer Schwellendosis von 50-100 mGy auf, abhängig vom Gestationsalter des Fetus werden auch Schwellendosen von 100-200 mGy angegeben. Im 1. Trimenon wird die fetale Strahlenexposition von 100 mGy vielfach als „Grenzwert der Teratogenität“ angegeben. Deterministische Effekte umfassen den Tod des Feten, Fehlbildungen, Wachstumsretardierung und schwere mentale Retardierung. Stochastische Effekte wiederum entstehen unabhängig von einer Schwellendosis und bezeichnen die Induktion von Malignomen und hereditären Erkrankungen im Fetus (Tab.3)²⁴.

Gestationsalter in Wochen	Effekte
0 – 2	Fetaler Tod
3 – 8	Malformationen
8 – 15	Schwere mentale Retardierung IQ-Minderung
>15	Mentale Retardierung IQ-Minderung
0 – Geburt	Leukämie solide Tumore

Tabelle 3²²: Effekte ionisierender Strahlung in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Die fetale Strahlendosis im Rahmen der meisten diagnostischen Verfahren liegt weit unter der teratogenen Grenzdosis von 100 mGy, so dass im Allgemeinen kein erhöhtes Risiko für deterministische Effekte im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht. Im Gegensatz dazu können höhere Strahlendosen, wie sie im Rahmen der Radiotherapie verwendet werden, signifikante Schädigungen des Fetus bewirken²⁵.

Wie bereits erwähnt ist der Fetus im 1. Trimenon besonders vulnerabel. In den ersten beiden Wochen nach Konzeption, der Prä- und frühen Postimplantationsperiode, führt eine Bestrahlung des undifferenzierten Embryos mit Dosen von nur 100 mGy entweder zu dessen Tod oder bleibt konsequenzlos. Eine 50%ige Abort-Inzidenz wird bei Dosen von 1 Gy angegeben. Die Entstehung von Malformationen in dieser Phase ist eine Rarität. In der anschließenden Phase der Organogenese, 3.-8. SSW, können bereits Dosen von 50-250 mGy zu schweren Fehlbildungen führen. Bei fetalen Dosen über 1 Gy häufen sich diese Entwicklungen dramatisch^{22 7 19}. In den Wochen 8-25 nach Konzeption besteht eine erhöhte ZNS-Sensitivität auf ionisierende Strahlung. In dieser Zeit treten ab Dosen von 100-200 mGy nachweisliche IQ-Minderungen auf: In der 8.-15. SSW sinkt der IQ um 21 Punkte pro 1 Gy Strahlenexposition, fetale Dosen von 1Gy führen in 40% der Fälle zu schweren mentalen Retardierungen. In der 16.-25. SSW ist eine weniger ausgeprägte Minderung des IQs um 13 Punkte per 1 Gy zu beobachten, das Risiko für schwere mentale Retardierungen ist gleich null. Nach der 25. SSW sind die Effekte auf die neuronale Entwicklung weniger ausgeprägt^{25 22}.

Strahlenexpositionen im 2. und 3. Trimenon sind weniger teratogen als solche im 1. Trimenon (Tab.3). Strahlendosen von 250 mGy oder mehr sind in dieser Periode mit mentaler Retardierung, Wachstumsretardierung, Frühgeburtslichkeit und Fehlbildungen von ZNS und Gonaden assoziiert⁷. Darüber hinaus besteht bei Kindern nach Strahlenexposition in utero ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung hämatologischer Neoplasien und solider Tumore in der 1. Lebensdekade (Stochastische Effekte)¹⁹.

Wie bereits erwähnt liegen die Strahlendosen des Embryos oder Fetus im Rahmen der meisten radiographischen Untersuchungen, bei denen sich der Fetus nicht direkt im Strahlenfeld befindet, weit unter dem kritischen Schwellenwert von 100-200mGy. Die fetale Strahlenexposition wird dabei vor allem durch Streu- und Leckstrahlung bedingt, die durch adäquate radioprotektive Abschirmung des Abdomens und der Beckenregion signifikant reduziert werden kann. Dennoch muss vor der Anwendung jeder radiographischen Unter-

suchung eine genaue Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen²⁴. Tabelle 4 gibt einen Überblick über wichtige radiographische Verfahren und die damit verbundene fetale Strahlendosis.

<u>Bildgebendes Verfahren</u>	<u>Fetale Strahlendosis (mGy)</u>	
	<u>Mittelwert</u>	<u>Maximalwert</u>
Röntgen-Thorax	<0,01	<0,01
Röntgen-Abdomen	1,4	4,2
CT-Schädel	<0,005	<0,005
CT-Thorax	0,06	0,96
CT-Abdomen	8	49
CT-Becken	25	79
Barium-Kontrastmitteleinlauf	6,8	24
Tc-99m-Skelettszintigraphie	3,3	4,7

Tabelle 4²⁴: Bildgebende Verfahren und assoziierte fetale Strahlendosis

Innerhalb des 1. Trimenons sind nur absolut notwendige radiologische Diagnoseverfahren gerechtfertigt. Thoraxröntgen und mammographische Untersuchungen mit adäquater Radioprotektion durch eine Bleischürze gelten als relativ sicher. Zu vermeiden sind Prozeduren wie intravenöse Urographie, CT des Beckens und der Bauchregion, Untersuchungen mit Radioisotopen und Barium Kontrastmittel Einläufe, die den Fetus vergleichsweise überdurchschnittlich hohen Strahlendosen aussetzen^{22 12}.

Sonographische Verfahren gelten als sicher und sollten vorrangig im Rahmen der Diagnostik angewendet werden. Die Anwendung einer nativ-MRT sollte nur erfolgen, wenn die klinische Fragestellung nicht auf anderem Wege lösbar ist. Obwohl bis dato noch keine Negativeffekte infolge von MRT Untersuchungen während der Schwangerschaft festgestellt wurden, besteht durch die Einwirkung elektromagnetischer Wellen prinzipiell die Möglichkeit einer Gewebeerwärmung und Kavitation im Feten. Das mutagene Risiko kann in Ermangelung von Daten zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschätzt werden. Einige Experten sprechen sich gegen den Einsatz einer MRT im 1. Trimenon aus. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel können die Plazentaschranke überwinden und führten bei Versuchen an Ratten zu fetalen Abnormalitäten. Ihre Verwendung in der Schwangerschaft wird allgemein nicht empfohlen²⁴.

Generell kann man sagen, dass das Risiko der schwangeren Patientin bei Nichtanwendung radiographischer Diagnoseverfahren in vielen Fällen größer ist als der potentielle schädigende Effekt für den Fetus.

1.3.2 Auswirkungen therapeutischer Verfahren auf den Fetus

1.3.2.1 Operative Therapie

Unter den primären Behandlungsmodalitäten für Karzinome in der Schwangerschaft sind operative Eingriffe am wenigsten mit fetalen Spätschäden assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen oder eine Beeinträchtigung der neuronalen Entwicklung konnte nicht beobachtet werden. Elektive Eingriffe sollten bevorzugt im 2. Trimenon durchgeführt werden, da in diesem das Risiko für eine Schädigung des Feten am geringsten ist. Ab Beginn des 3. Trimenons ist, je nach Dringlichkeit der Operation, eine Verschiebung des Eingriffs in die Postpartumperiode zu erwägen²¹.

Das Risiko des Fetus während eines operativen Eingriffs hängt von verschiedenen Faktoren ab. In der Vergangenheit galt vor allem die fetale transplazentare Anästhetika-Exposition als besorgniserregend. Inzwischen lässt eine große Zahl an Fällen folgenloser Anästhetikaanwendung bei Schwangeren auf deren Sicherheit schließen, allerdings müssen potentielle Nebeneffekte wie maternaler Blutdruckabfall und Verminderung des kardialen Auswurfs bei der Planung der Operation bedacht werden. Weitere Risikofaktoren für das fetale Leben sind intraoperative Komplikationen wie Hypoxie und Hypotension oder eine verminderte plazentare Perfusion in Folge einer langen intraoperativen Rückenlagerung mit Kompression der Vena Cava. Eingriffe bei Schwangeren sollten daher von erfahrenen Anästhesisten geleitet werden.

Intraabdominelle Eingriffe sind mit einem größeren Risiko für das fetale Leben verbunden als extraabdominelle Prozeduren, da die Wahrscheinlichkeit mit der Schwangerschaft zu interferieren und damit den Fetus zu schädigen größer ist. Mit fortschreitender Schwangerschaft und zunehmender Uterusgröße steigen die Risiken chirurgischer Eingriffe im Bauchraum^{21 26}.

1.3.2.2 Radiotherapie

Der menschliche Fetus reagiert extrem empfindlich auf ionisierende Strahlung. Spontaner Abort, Malformationen, Wachstumsretardierung und neurobehaviorale Defekte können die Folge sein. Die meisten der genannten Effekte treten ab einer Schwellendosis von 100-200 mGy auf, fetale Dosen unter 50 mGy gelten als sicher. Die in der Tumorthherapie verwendeten Strahlendosen liegen normalerweise im Bereich von 40-70 Gy (40000-70000 mGy), das ist das 10^4 - 10^5 fache der Strahlendosen, die im Rahmen der Diagnostik eingesetzt werden. Dabei hängt die effektive fetale Dosis von der Zieldosis, der Größe des Radiationsfeldes, der Entfernung des Fetus von den Feldgrenzen, den abschirmenden Maßnahmen, der Leckstrahlung des spezifischen Geräts und der Streuung des Generators ab²⁷.

Bei einem Abstand des Fetus von >30cm zu den Grenzen des Bestrahlungsfeldes ist bei Anwendung der üblichen therapeutischen Strahlendosen von 40-70 Gy mit einer fetalen Strahlenexposition von nur 0,04-0,2 Gy (40-200 mGy) zu rechnen. Eine zusätzliche Reduktion der fetalen Strahlenexposition kann durch eine Verminderung der Zieldosis, kleinere Bestrahlungsfelder und Abschirmung des Fetus erreicht werden. Einige Experten vertreten daher die Meinung, dass Malignome bestimmter Körperregionen (Kopf, Nacken, Brust, Extremitäten) mittels externer Bestrahlung behandelt werden können, ohne den Fetus einer signifikanten Strahlenexposition auszusetzen²⁸.

Überschreitet die fetale Dosis bei Radiation den Schwellenwert von 100 mGy nicht, besteht in der Regel keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Ist der Fetus allerdings Dosen über 200 mGy innerhalb der ersten 15 Wochen nach Implantation ausgesetzt, sollte die Termination der Schwangerschaft vor Therapiebeginn mit der Patientin besprochen werden¹⁹.

1.3.2.3 Chemotherapie

Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Informationen zu möglichen Kurz- und Langzeiteffekten einer Chemotherapie während der Schwangerschaft relativ begrenzt. Verfügbare Daten entstammen primär Tiermodellen, Fallserien und kleinen retrospektiven Fall-Kontroll-Studien. Dabei zeigten praktisch alle Chemotherapeutika ein teratogenes und kanzerogenes Potential in Tiermodellen⁸.

Zytostatika werden zumeist nicht einzeln eingesetzt sondern im Rahmen von Kombinationsregimen mit Agentien anderer Substanzklassen kombiniert, das wiederum erschwert die Einschätzung der Effekte der einzelnen Medikamente zusätzlich⁵. Die Zusammenschau der vorhandenen Daten zeigt, dass sowohl das Gestationsalter des Feten zum Zeitpunkt der Medikamentenapplikation (1. Trimester versus 2. und 3. Trimester), als auch die Art der applizierten Substanzen das Risiko für fetalen Tod und Fehlbildungen beeinflussen²⁹.

Der Einsatz von Chemotherapie im 1. Trimester ist für den Fetus besonders risikoreich. Innerhalb der ersten beiden Wochen nach Konzeption sind Zelldifferenzierung und Organogenese minimal, Interferenz mit zytotoxischen Substanzen bleibt entweder folgenlos oder resultiert in embryonalem Wachstumsstillstand und spontanen Aborten. In der darauffolgenden Phase der Organogenese kann der Einsatz von Chemotherapie zu schweren Fehlbildungen führen. Im 1. Trimenon wird dabei das Risiko für Fehlbildungen auf 10-20% geschätzt¹³. Doll et al. stellten außerdem bei einem Vergleich von Kombinations- und Monotherapien im 1. Trimester eine leicht höhere Fehlbildungsrate unter Kombinationsregimen (25%) im Vergleich zu Monotherapien (17%) fest²⁶.

Im 2. und 3. Trimester ist die Organogenese großteils abgeschlossen und das Risiko für teratogene Effekte nimmt deutlich ab. Organsysteme wie das ZNS, die Gonaden und das hämatopoetische System bleiben allerdings weiter vulnerabel. Die Anwendung zytotoxischer Substanzen ist in dieser Periode mit einem erhöhten Risiko für funktionelle Beschwerden, mentaler Retardierung, intrauteriner Wachstumsretardierung (IUWR), Frühgeburtlichkeit und Myelosuppression assoziiert^{30 14}. Van Calsteren et al. führten eine retrospektive Studie an 215 Patienten mit schwangerschaftsassozierten Malignomen durch, 122 Frauen wurden in der Schwangerschaft therapiert. Unter zytotoxischer Behandlung nach dem 1. Trimenon zeigte sich keine erhöhte Inzidenz kongenitaler Anomalien, allerdings lag eine erhöhte Prävalenz an Frühgeburten vor (11,8%) und ein hoher Anteil der Neugeborenen war „small for gestational age“³¹.

Antimetaboliten (vor allem Methotrexat und das nicht mehr verwendete Amnioplerin) und Alkylantien (Cyclophosphamid, Busulfan, Chlorambucil) wird unter den Chemotherapeutika das größte teratogene Potential zugeschrieben. Die beschriebene Inzidenz fetaler Malformationen bei Monotherapie im 1. Trimester sinkt von 17% auf nur 6%, wenn Folatantagonisten aus den Berechnungen exkludiert werden^{13 26}. 5-Fluorouracil erwies sich bei Administration nach dem 1. Trimenon als relativ sicher und gehört zu den Standard-

Kombinationsregimen bei schwangeren Brustkrebspatientinnen im 2. und 3. Trimenon⁸. Auch Cyclophosphamid, ein Medikament aus der Gruppe der Alkylantien, ist ein wichtiger Bestandteil vieler Kombinationsregime. Fehlbildungen wie fehlende Zehen, Augenanomalien und Gaumenspalten traten unter Anwendung dieses Präparates im 1. Trimester auf. Die Verwendung nach der 12. SSW erscheint dafür sicher zu sein¹⁴.

Vinkaalkaloide und Anthrazykline gelten als um einiges sicherer in der Schwangerschaft, vor allem bei Administration nach dem 1. Trimester. Obwohl sie in Tierversuchen mit Malformationen assoziiert waren wird ihnen das geringste abortive und teratogene Potential beim Menschen zugeschrieben. Zum jetzigen Zeitpunkt ist kein Fall von Fehlbildungen oder anderen gravierenden Beeinträchtigungen unter Administration von Vinkaalkaloiden nach dem 1. Trimenon bekannt, allerdings ist die Evidenz zu ihrem Gebrauch bei schwangeren Patientinnen begrenzt¹⁵. Die kardiotoxische Potenz der Anthrazykline wird kontrovers diskutiert. Während in einer Studie von Avilés und Mitarbeitern in utero noch postpartal myokardiale Defekte im Echokardiogramm festgestellt werden konnten³² zeigten sich in anderen Arbeiten sowohl transiente als auch permanente Kardiomyopathien nach Idarubicinexposition³³. Eine kardiomyographische Evaluation der Feten wird daher empfohlen. Doxorubicin wird häufig in der Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt, seine Anwendung nach dem 1. Trimester und unter Dosen von 70 mg/m² KOF gilt als sicher. So berichten Turchi und Villasis von 27 schwangeren Patientinnen, die nach dem 1. Trimenon mit Doxorubicin behandelt wurden. Zwei der Feten starben, die übrigen wiesen keine körperlichen Auffälligkeiten auf³⁴. Zur fetalen Sicherheit von Epirubicin existieren weniger Daten, in präklinischen Studien zeigte es jedoch ein ähnliches Toxizitätsprofil wie Doxorubicin. Im Gegensatz dazu zeigt Idarubicin, das aufgrund seiner stark lipophilen Natur die Plazenta vermehrt passieren kann, eine vermehrte Assoziation zu Fehlbildungen des Herzens und der Koronararterien. Ist Doxorubicin in der Behandlung spezifischer Malignome gleich effektiv wie Idarubicin oder Epirubicin, so ist Doxorubicin in der Schwangerschaft bevorzugt zu geben^{5 7 14 13}.

Zum Einsatz von Taxanen während der Schwangerschaft existieren bislang kaum Fallberichte. Der Großteil der verfügbaren Informationen stammt aus Studien an Tieren, in denen sie teilweise eine letale Wirkung auf die Embryonen hatten, allerdings kaum Malformationen verursachten. Obwohl bislang keine Negativeffekte beim Einsatz am Menschen festgestellt wurden, muss der Einsatz von Taxanen während der Schwangerschaft aufgrund

mangelnder Erfahrung mit Vorsicht betrachtet werden ¹⁴.

Verschiedene Fallkasuistiken über den Einsatz von Platinsalzen bei schwangeren Frauen wurden veröffentlicht, bei denen die Feten keine Auffälligkeiten zeigten. Nichtsdestotrotz ist ihre Verwendung in der Schwangerschaft aufgrund geringer Evidenz kritisch zu beurteilen. Cisplatin wurde außerdem in mehreren Fällen mit Hörverlust sowie kardialen und zerebralen Malformationen und IUWR des Feten assoziiert¹⁴.

Zytotoxische Substanzen sollten im 1. Trimenon möglichst vermieden werden, um die Risiken schwerer Fehlbildungen zu vermeiden. Bei Diagnose eines Tumors im 1. Trimester sollte unter Umständen ein induzierter Abort erwogen werden, um die bestmögliche Therapie der Mutter zu gewährleisten. Besteht der Wunsch die Schwangerschaft fortzuführen, ist die Gabe von Anthrazyklinen oder Vincaalkaloiden als Monotherapie im 1. Trimenon, gefolgt von einer Kombinationstherapie am Ende der 12. SSW die wahrscheinlich risikoärmste Wahl. Anthrazyklin basierende Therapieregime wurden bis heute am häufigsten während der Schwangerschaft eingesetzt und ihre Anwendung nach dem 1. Trimenon erscheint sicher. Existieren mehrere Regime gleicher Effektivität für eine Malignomart, sollten die Agentien auf Basis der größten Evidenz gewählt werden^{5 14}.

Die Entbindung sollte nach Möglichkeit zu einem Termin festgesetzt werden, der nach Beendigung des letzten Chemotherapiezyklus eine dreiwöchige Regeneration des fetalen Knochenmarks vor der Geburt ermöglicht. Dadurch wird einer hämatopoetischen Depression des Kindes mit dem Risiko neonataler Infektionen und Hämorrhagie vorgebeugt^{5 16}. Wird die Chemotherapie postpartal weitergeführt, sollte die Mutter abstillen, da Zytostatika in die Muttermilch übertreten und damit den Fetus erreichen können^{16 19}.

Informationen zu den möglichen Langzeiteffekten der Chemotherapie-Exposition in utero sind, aufgrund der relativen Seltenheit von Malignomen in der Schwangerschaft und Schwierigkeiten im Langzeit Follow-Up, limitiert. Da sich das ZNS über die gesamte Schwangerschaft entwickelt wird vor allem eine mögliche Beeinträchtigung der intellektuellen, kognitiven und neurologischen Funktionen befürchtet. Weitere theoretische Risiken sind transplazentare Karzinogenese, Gonadotoxizität und Infertilität sowie Keimbahnmutationen²⁹.

1.3.2.4 Antihormonelle Therapie

Der selektive ER-Modulator Tamoxifen wird mit Anomalien des Genitaltrakts und kraniofazialen Fehlbildungen assoziiert, seine Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht zu empfehlen³⁵. Zum Einsatz von Aromatase-Inhibitoren bei Schwangeren wurden noch keine Fallberichte veröffentlicht, in Tiermodellen wurden allerdings teratogene Effekte beschrieben. GnRH-Analoga zeigten zwar in einer Fallserie mit fünf Patientinnen keine Teratogenität, aufgrund der mangelnden Evidenz ist ihr Gebrauch in der Schwangerschaft allerdings ebenfalls nicht anzuraten^{36 37}.

1.3.2.5 Target-Therapie

Evidenzbasierende Daten zum Einsatz von „Target-Agents“ in der Schwangerschaft sind äußerst spärlich, ihre Verwendung bei Schwangeren muss daher kritisch betrachtet werden. Trastuzumab wird in der Therapie von Her2/neu-positiven Mammakarzinomen eingesetzt. Es handelt sich dabei um einen monoklonalen Antikörper, der an den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 (Her2) bindet und so seine antineoplastische Wirkung entfaltet. In der Schwangerschaft wird sein Gebrauch nicht empfohlen, da Her2 auch in embryonalem Gewebe vermehrt exprimiert wird und ein transplazentare Antikörpertransfer in Tiermodellen beobachtet wurde. Zudem wurden unter dem Gebrauch von Trastuzumab Fälle von Oligohydramnionentwicklungen beschrieben³⁸.

Die Anwendung von Lapatinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor, in der Schwangerschaft wurde nur in einem Fall des Mammakarzinoms dokumentiert, der Fetus entwickelte sich unauffällig³⁹.

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, der auf CD20-positive B-Lymphozyten abzielt, ist ein wesentlicher Bestandteil in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen. Sein Gebrauch wurde bei zwei schwangeren Lymphompatientinnen dokumentiert, beide Schwangerschaften verliefen unauffällig⁷.

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie und gastrointestinaler Stromatumore. In Studien an Tieren zeigte sich das Agens teratogen. Sein Gebrauch bei schwangeren Patientinnen wurde in einigen

Fällen mit Frühgeburtlichkeit und einem geringen Geburtsgewichts assoziiert. Des Weiteren wurden jeweils ein Fall eines spontanen Aborts, einer Hypospadie und einer Meningozele nach Imatinibtherapie dokumentiert. Aufgrund der limitierten Erfahrung und der Gefahr kongenitaler Malformationen ist Imatinib unter der Schwangerschaft nicht zu empfehlen^{7 5 8}.

Bevacizumab wird in der Therapie kolorektaler Karzinome und metastasierender Mammakarzinome verwendet. Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte dieses Medikament nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Als anti-Angiogenese-Faktor könnte es schwerwiegende Effekte auf den sich entwickelnden Fetus haben (siehe vergangene Erfahrungen mit dem anti-Angiogenese-Faktor Thalidomid)^{5 8}.

1.3.2.6 Supportive Therapie

Die Behandlung malignomassoziierter Symptome bei Schwangeren ist nahezu identisch zur Therapie bei nicht-schwangeren Patientinnen. Die Anwendung antiemetischer Substanzen wie Odansetron oder Metoclopramid in der Schwangerschaft ist relativ gut erforscht und zeigte bislang keine negativen fetalen Auswirkungen.

Teilweise ist eine antibiotische Therapie erforderlich. Zahlreiche Fälle bestätigen die fetale Sicherheit von Penicillinen, Cephalosporinen und Erythromycin. Auch Aminoglykoside und Metronidazole zeigen kein teratogenes Potential. Quinolone verursachen Arthropathien und Tetrazykline schädigen Knochen und Zähne, beide Antibiotikagruppen sollten in der Schwangerschaft gemieden werden. Sulfonamide werden mit Neuralrohrdefekten und kardialen Malformationen assoziiert und sind ebenfalls kontraindiziert.

Eine adäquate Schmerztherapie ist essentieller Bestandteil der supportiven Therapie von Tumorpatienten. Nicht-steroidale-Antirheumatika gelten als nicht teratogen. Sie werden allerdings mit einem vorzeitigen Verschluss des Ductus Arteriosus, respiratorischer Depression und Oligohydramnionentwicklung assoziiert und sollten daher mit Vorsicht eingesetzt werden. Opioide zeigen kein teratogenes Potential, ihre prolongierte Einnahme kann jedoch zu fetaler Toleranzentwicklung und Abhängigkeit führen.

Bisphosphonate sind plazentagängig und verursachen in Tierexperimenten Skelettabnormalitäten. Ihre Anwendung in der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Zum Einsatz von Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren existiert wenig Evidenz. In Experimenten an schwangeren Ratten und einigen wenigen klinischen Fallberichten zeigten sie allerdings keine schädlichen Effekte^{5 7}.

1.4 Prognose

Ob die Prognose der schwangerschaftsassozierten Malignome durch die Schwangerschaft an sich negativ beeinflusst wird, wird kontrovers diskutiert. Ein Großteil der Malignome präsentiert sich in einem weit fortgeschrittenen Stadium. Als Hauptursache wird die häufige Verzögerung in der Diagnosestellung während der Schwangerschaft angenommen. Des Weiteren wäre es möglich, dass schwangerschaftsassozierte Malignome ,aufgrund der schwangerschaftsbedingten Immunsuppression und gesteigerten Perfusion aller Organe, leichter metastasieren können. Vergleiche zwischen schwangeren Tumorpatientinnen und nicht-schwangeren Kontrollgruppen, die in Alter, Tumorentität und Tumorstadium übereinstimmten, ergaben allerdings keine signifikanten prognostischen Unterschiede. Nach diesen jüngsten Studien scheint die Schwangerschaft per se keinen negativen Effekt auf das Überleben der Mutter zu haben. Die Prognose des Kindes wird vor allem durch mütterliche Komplikationen und die angewendeten therapeutischen Maßnahmen bestimmt³

40.

1.4.1.1 Plazentare und fetale Metastasen

Metastatische Absiedelungen in Plazenta und Fetus sind eine Seltenheit. Dennoch sollte die Plazenta nach der Geburt histologisch genau untersucht werden. Maligne Melanome, Leukämien und Lymphomen metastasieren dabei am häufigsten in Plazenta und Fetus. Die Tumorzellen überwinden dabei die Plazentaschranke durch villöse Invasion. Bei plazentarer Metastasierung besteht eine Hochrisiko-Situation für das Neugeborene und engmaschige Verlaufskontrollen (alle 6 Monate für mindestens 2 Jahre) post partum sind indiziert^{41 10}.

1.4.1.2 Schwangerschaften in Folge

Nach erfolgreicher Behandlung eines schwangerschaftsassozierten Malignoms mit Restitutio ad Integrum sind prinzipiell weitere Schwangerschaften möglich, ohne die Gesundheit der Mutter zu gefährden. Eine Schwangerschaft kann in Betracht gezogen werden, sobald die kritische Phase des erhöhten Tumorrezidivrisikos überwunden ist. Es

handelt sich dabei um einen Zeitraum von 2-5 Jahren post partum, in der eine genaue Nachsorge zu erfolgen hat und Kontrazeptiva eingenommen werden sollten. Die genaue Zeitspanne hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab: Art des Tumors, Risiko der Rezidivierung, Patientenalter und Patientenwunsch⁷.

1.5 Mammakarzinom in der Schwangerschaft

1.5.1 Definition

Das schwangerschaftsassozierte Mammakarzinom ist definiert als ein Karzinom der Brust, das während der Schwangerschaft oder innerhalb der Laktationsperiode bis zu 12 Monate post partum diagnostiziert wird⁴².

1.5.2 Epidemiologie

Mit einer Häufigkeit von 1 auf 3000 bis 1 auf 10000 Geburten ist das Mammakarzinom nach den Malignomen der Cervix uteri das zweithäufigste schwangerschaftsassozierte Malignom überhaupt. Bis zu 0,2-3,8% aller Mammakarzinome werden in der Schwangerschaft oder während der Laktationsperiode diagnostiziert. Das mittlere Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 33 Jahren, das mittlere Gestationsalter bei Diagnose liegt bei 21 Wochen. Es ist mit einer zunehmenden Inzidenz schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome zu rechnen, da immer mehr Frauen erst in einem fortgeschrittenem Alter gebären und die Inzidenz der Mammakarzinome im Alter zunimmt⁴³.

1.5.3 Genetik

Malignome der Brust, die aufgrund einer hereditären BRCA1 oder BRCA2-Mutation entstehen, werden in einem signifikant jüngeren Alter manifest als sporadische Mammakarzinome. Theoretisch besteht ein erhöhtes Risiko bei schwangerschaftsassozierten Malignomen prädisponierende Mutationen vorzufinden. Jüngste Studien konnten zeigen, dass tatsächlich ein hoher Anteil der schwangeren Brustkrebspatientinnen eine genetische Prädisposition in sich trägt⁴³.

Eine schwedische Studie befasste sich mit dem möglichen Einfluss der Schwangerschaft und des veränderten hormonellen Milieus auf die Entwicklung von Brustkrebs in BRCA1 und BRCA2 Genträgern. Trägerinnen der Mutationen zeigten in dieser Studie ein erhöhtes Risiko der Brustkrebsentwicklung während der Schwangerschaft⁴⁴. In einer weiteren Studie wurden bei 8 von 9 schwangeren Brustkrebspatientinnen BRCA2-Genmutationen

gefunden. Im Vergleich zur nicht-schwangeren Kontrollgruppe entsprach das einer 4,5-fach höheren Rate⁴⁵. Jernstrom und Mitarbeiter beobachteten, dass BRCA1/2-Mutations-träger mit Kindern ein signifikant höheres Risiko hatten, Brustkrebs vor dem 40. LJ zu entwickeln als Nullipara mit BRCA1/2-Mutationen⁴⁶. Diese Daten geben Grund zu der Annahme, dass unter BRCA-Mutations-Genträgern der stark erhöhte Level zirkulierenden Östrogens während der Schwangerschaft maligne Transformationen begünstigen können.

1.5.4 Pathologie

Schwangerschaftsassozierte Mammakarzinome haben ähnliche pathologische Charakteristika wie Malignome der Brust bei nicht schwangeren Frauen gleichen Alters⁴⁷. So treten auch die verschiedenen histologischen Typen des Mammakarzinoms in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf, das invasive duktales Karzinom (75-90% der Fälle) ist vorherrschend. Inflammatorische Mammakarzinome sind mit 1,5-4,0% der Fälle relativ selten⁴⁸.

Die Mehrheit der schwangerschaftsassozierten Mammakarzinome wird in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Ein positiver Lymphknotenstatus, Metastasen und lymphovaskuläre Invasionen sind häufig. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie fanden Zemlickis et al. bei schwangeren Patientinnen eine 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines bereits metastasierten Tumors^{30 43}.

Schwangerschaftsassozierte Mammakarzinome sind großteils ER- und PR-negativ. Es wird angenommen, dass die niedrige Inzidenz hormonsensibler Tumore durch eine Rezeptor-Down-Regulation während der Schwangerschaft infolge veränderter Hormonspiegel bedingt ist. Allerdings werden auch falsch-negative Resultate aufgrund von Interferenzen der Liganden-Bindungs-Assays (LBA) mit zirkulierenden Steroidhormonen diskutiert⁴⁸. Immunhistochemische Methoden erscheinen zur Evaluierung des Rezeptorstatus in der Schwangerschaft besser geeignet als Liganden-Bindungs-Essays, da das Testverfahren unabhängig von den Hormonleveln arbeitet. Es zeigte sich, dass im Rahmen von LBS als ER-negativ erkannte Tumore in histochemischen Verfahren als ER-positiv eingestuft wurden^{49 50}. Ishida et al. verwendeten in einer Studie LBA zur Feststellung des Hormonrezeptorstatus. 70% der schwangerschaftsassozierten Mammakarzinome waren Hormonrezeptor-negativ, in der altersentsprechenden nicht-schwangeren Kontrollgruppe zeigten

vergleichsweise nur 39% einen ER- und PR- negativen Status⁵¹. Im Gegensatz dazu zeigten bei einer anderen Studie, unter Verwendung immunhistochemischer Techniken, nur 32% der untersuchten schwangerschaftsassozierten Mammakarzinome eine ER- und PR-Negativität⁵². Mammakarzinome bei Frauen unter 40 Jahren haben jedoch generell häufiger ein ER/PR-negatives Profil⁴⁸.

HER-2/neu wird in 10-25% aller Mammakarzinome exprimiert sowie in 25-50% der Brustkrebspatientinnen unter 35 Jahren. Eine Häufung der HER-2/neu- Überexpression bei schwangerschaftsassozierten Mammakarzinomen wird angenommen. Elledge et al. fanden in einer Studie an 12 schwangeren Brustkrebspatientinnen 7 Her-2/neu positive Tumore (58%), wohingegen nur 16% der altersentsprechenden nicht-schwangeren Kontrollen eine Her-2/neu-Überexpression aufwiesen⁴⁹. In einer weiteren Studie mit 41 schwangeren Patientinnen zeigten 44% einen positiven HER-2/neu-Status. Die Überexpression von HER-2/neu war außerdem signifikant mit einer Beteiligung der Lymphknoten assoziiert, und könnte als Marker für aggressives Verhalten der Mammakarzinome in Patientinnen <30 Jahren verwendet werden⁵³.

Die „schlechten“ histopathologischen und immunhistochemischen Gegebenheiten der Mammakarzinome bei Schwangeren ähneln jenen junger nicht-schwangerer Frauen unter 40 Jahren. Daraus schließen Experten, dass weniger die Schwangerschaft als das Alter der Patientin bei Diagnosestellung die biologischen Faktoren der Mammakarzinome beeinflussen⁴².

1.5.5 Diagnostik

Physiologischen Veränderungen der weiblichen Brust während der Schwangerschaft erschweren die Detektion neoplastischer Veränderungen. Eine ausgeprägte Gewichtszunahme der Mammæ und eine Verdichtung des Brustgewebes maskieren Symptome des Mammakarzinoms wie palpable Knötchen und erschweren sowohl die klinische Untersuchung als auch die Interpretation eines Mammogramms. Diagnose- und Therapieverzögerungen bei Mammakarzinomen in der Schwangerschaft sind daher relativ häufig. Die Verzögerung vom Auftreten der ersten Symptome bis zur definitiven Diagnose liegt dabei zwischen 2 und 15 Monaten^{42 54}. Nettleton et al. veröffentlichten ein mathematisches Model, nach dem eine einmonatige Therapieverzögerung bei einem primären Mammakar-

zinom mit einer Tumorzell-Verdopplungszeit von 130 Tagen das Risiko axillärer Metastasen um 0,9% erhöht. Eine sechsmonatige Verzögerung erhöht das Risiko bereits um 5,1%. Axilläre Metastasen sind der wichtigste prognostische Indikator für das Überleben bei Brustkrebs⁵⁵.

Klinische Untersuchung

Malignome der Brust präsentieren sich klinisch zumeist als schmerzlose knotige Veränderungen, teilweise assoziiert mit einer Retraktion der Mamille. Alle schwangeren Frauen sollten einer klinischen Brustuntersuchung im Rahmen der pränatalen Vorsorge unterzogen werden. Ein Großteil der detektierten Brustveränderungen ist dabei benigner Natur, z.B. Fibroadenome, Lipome oder schwangerschaftsabhängige Läsionen wie Galaktozelen. Dennoch sollten auffällige Tastbefunde, die länger als 2-4 Wochen persistieren, mittels Bildgebung und Biopsie weiter abgeklärt werden^{48 56}.

Bildgebung von Brust und Lymphknotenbecken

Mammographische Untersuchungen gelten bei adäquater Abschirmung des Abdomens als sicher für den Fetus. Eine bilaterale Standarduntersuchung führt zu einer fetalen Strahlendosis von nur 0,4 mrad (0,004Gy), ein Wert, der weit unter der teratogenen Schwellendosis von 100mGy liegt⁵⁷. Die Sensitivität der Mammographie ist allerdings aufgrund der erhöhten radiographischen Dichte der Brust vermindert, sie liegt bei nur 70%⁵¹. Dennoch halten viele Autoren die Durchführung einer Mammographie bei Schwangeren, in Anbetracht ihrer Sicherheit, für gerechtfertigt, um eventuelle Mikrokalzifikationen aufzuspüren.

Ultrasonographie ist das Verfahren der Wahl zur Beurteilung der Brust während der Schwangerschaft. Mit diesem sicheren und kostengünstigen Verfahren können Zysten von soliden Läsionen in 97% der Patienten unterschieden werden. In einer Fallstudie mit 42 Patientinnen konnten 39 Tumore (93%) detektiert werden⁵¹.

Das MRT der Brust zur Diagnose eines Mammakarzinoms wird kontrovers diskutiert, da seine Anwendung mit einem fetalen Risiko der Gewebeerwärmung und Kavitation assoziiert wird und das verwendete Kontrastmittel Gadolinium als potentiell teratogen gilt. Einige Experten drängen daher, das MRT im 1. Trimenon nicht anzuwenden und, falls notwendig, in der späteren Schwangerschaft nur Untersuchungen ohne Kontrastmittel durchzuführen⁴⁸.

Pathologische Diagnose

Stanzbiopsien und offene Biopsien sind der Goldstandard in der Diagnose des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft. Um die Entwicklung von Milchfisteln zu vermeiden sollte die Laktation im Vorfeld gestoppt werden. Alternativ kann eine Feinnadelaspiration durchgeführt werden. Allerdings ist die zytologische Interpretation aufgrund der zellulären Veränderungen der Mammae während Schwangerschaft und Laktation erschwert und die Rate falsch negativer Befunde ist erhöht. Der Pathologe muss darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass es sich um eine schwangere Patientin handelt um das Präparat bestmöglich zu beurteilen⁴³.

Staging-Untersuchungen

Präoperatives Staging sollte sich auf Verfahren beschränken, die den Fetus keinen unnötigen Risiken aussetzen. Thoraxröntgen mit abdomineller Bleiabschirmung und abdomineller Ultraschall zur Beurteilung der Bauchorgane gelten als sicher. Knochenszintigraphie, Abdomen-leer-Röntgen und CT-Untersuchungen sind kontraindiziert. MRT Untersuchungen ohne Kontrastmittel können durchgeführt werden, wenn ein dringender Verdacht auf Leber-, Skelett-, oder Hirnmetastasen besteht⁴⁷.

1.5.6 Prognose

Schwangerschaftsassozierten Mammakarzinomen wurde in der Vergangenheit eine äußerst schlechte Prognose zugeschrieben. Noch 1943 stellten Haagensen und Stout nach der Untersuchung von 20 Fällen schwangerer Brustkrebspatientinnen fest, dass chirurgische Behandlungen aufgrund der schlechten Prognose nicht indiziert seien⁵¹. Inzwischen geht man davon aus, dass die Schwangerschaft per se die Krankheitsprognose nicht direkt beeinflusst. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Prognose von Mammakarzinomen bei schwangeren und nicht-schwangeren Frauen gibt, wenn Patientinnen ähnlichen Alters und gleichen Tumorstadiums verglichen wurden⁵⁸. So zeigten sich in einer Studie mit 176 Patientinnen 5-Jahresüberlebensraten von 57% bei schwangeren Frauen und 56% bei nicht-schwangeren Frauen⁵⁰. Allerdings sind Lymphknotenmetastasen bei Schwangeren häufiger vorzufinden (56-89%) als bei nicht-schwangeren Patientinnen (38-54%). Schwangere Frauen haben ein 2,5-fach höheres Risiko mit einem bereits metastasierten Mammakarzinom diagnostiziert zu werden^{51 52}.

Axilläre Metastasen sind der wichtigste prognostische Faktor bei Brustkrebs. Die Prognose bei fortgeschrittener Erkrankung ist daher schlechter⁵⁹.

1.5.7 Therapie

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren nur wenige evidenzbasierende Daten zu den möglichen Folgen der verschiedenen antineoplastischen Maßnahmen für den Fetus. Prinzipiell sollte die Behandlung schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome weitestmöglich mit den standardisierten Protokollen der Therapie außerhalb der Schwangerschaft übereinstimmen. Lokale Therapie (operatives Vorgehen, Radiotherapie) und systemische Therapiemaßnahmen setzen den Fetus dabei unterschiedlichen Risiken aus.

Das Therapieziel bei schwangeren und nicht schwangeren Patientinnen unterscheidet sich dabei nicht, lokale Tumorkontrolle und Prävention systemischer Metastasen werden angestrebt. Nichtsdestoweniger müssen einige Behandlungsmodalitäten verändert werden, um die Gesundheit des Fetus nicht zu gefährden⁶⁰.

2 Material und Methoden

Ziel dieser Review ist, die embryo-fetale Sicherheit der derzeit möglichen Mammakarzinomtherapien zu evaluieren und anhand dieser Aufstellung einen Überblick über die derzeit sichersten systemischen Therapiemodalitäten für Mammakarzinome in der Schwangerschaft zu geben.

Die medizinische Datenbank PubMed wurde für den Zeitraum von 1960-2010 nach relevanter Literatur zum Management von Mammakarzinomen in der Schwangerschaft durchsucht. Folgende Schlagworte kamen zur Verwendung, um gezielt nach Therapieleitlinien, randomisierten klinischen Studien, Meta-Analysen, Fallberichten und Reviews zu suchen: „breast cancer, breast carcinoma, pregnancy, gestation, treatment, therapy“. Die Suchergebnissen wurden durch Referenzen relevanter Artikel ergänzt. Im Anschluss wurden die Stichworte „chemotherapy, breast cancer, pregnancy“ verwendet, um Publikationen zu identifizieren, die die systemischen Therapiemöglichkeiten bei Mammakarzinomen in der Schwangerschaft darlegen. Die Namen der beschriebenen systemischen Agentien wurden in die Suche mit eingeschlossen. Unter Verwendung der Suchbegriffe „Medikamentenname, breast cancer, pregnancy“ wurden Publikationen herausgefiltert, die die Anwendung der einzelnen Medikamente in der Schwangerschaft dokumentierten. Redundante Publikationen, die die gleiche Patientenkohorte beschrieben, wurden identifiziert und ausgeschlossen.

Insgesamt wurden über 200 relevante Artikel und Abstracts zu verschiedenen Aspekten von Mammakarzinomen in der Schwangerschaft gefunden. Mehr als 105 Artikel wurden durchgearbeitet, darunter zwei Evaluationen prospektiver Studienprotokolle, eine Zusammenfassung eines prospektiven und retrospektiven europäischen Registers, acht retrospektive Studien, fünf retrospektive deskriptive Analysen, sechs Fallserien, 58 Fallberichte, 22 Reviews und drei klinische Leitlinien.

Unter Verwendung von „Open Office Calc.“ wurden Tabellen erstellt, die die erhobene Literatur zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft zusammenfassen. In den verwendeten Publikationen musste dabei sowohl die Art des Medikaments als auch der Zeitpunkt der Applikation und, gegebenenfalls, die Größe der Patientenkohorte angegeben sein. Der Verlauf der Schwangerschaften, die fetale Entwicklung

und das neonatale Outcome mussten den entsprechenden Therapieregimen genau zugeordnet werden können.

Es wurden nur Artikel und Abstracts ausgewertet, die auf Englisch oder Deutsch veröffentlicht wurden.

3 Ergebnisse - Systemische Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft

Insgesamt wurden 79 Publikationen identifiziert, die den Einsatz der Medikamente „5-Fluorouracil“, „Methotrexat“, „Cyclophosphamid“, „Doxorubicin“, „Epirubicin“, „Vinorelbin“, „Vincristin“, „Paclitaxel“, „Docetaxel“, „Cisplatin“, „Carboplatin“, „Tamoxifen“, „Trastuzumab“ und „Lapatinib“ während der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie dokumentierten und zudem das fetale und neonatale Outcome angaben.

Zur Sicherheit Anthrazyklin basierender Therapieregime in der Schwangerschaft existiert die meiste Evidenz, 254 Patientinnen erhielten Doxorubicin und 66 Patientinnen erhielten Epirubicin zur Mammakarzinomtherapie während der Schwangerschaft. 30 Patientinnen wurden mit Methotrexat beinhaltenden Regimen behandelt. 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid werden in der Mammakarzinomtherapie primär im Rahmen von Kombinationsregimen gemeinsam mit Methotrexat oder Anthrazyklinen gegeben. Es wurden zwei Fälle der alleinigen 5-Fluorouracilanwendung bei schwangeren Brustkrebspatientinnen gefunden, zudem zwei Patientinnen unter Melphalantherapie und zwei Fälle der Mitoxantronanwendung. Erfahrungsberichte zu neueren Medikamenten in der Mammakarzinomtherapie sind limitiert, sie beschränken sich hauptsächlich auf Fallserien und Fallberichte. 16 Patientinnen wurden mit Docetaxel während der Schwangerschaft behandelt, 13 Frauen mit Paclitaxel. 10 Frauen erhielten Vinorelbin, 5 Vincristin. 10 Patientinnen erhielten Tamoxifen während der Schwangerschaft, 15 erhielten Trastuzumab und eine Patientin Lapatinib.

3.1 Chemotherapie

Doxorubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Zur Anwendung von Doxorubicin bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen existiert zur Zeit die meiste Evidenz. 34 Publikationen konnten identifiziert werden^{30 34 61-92}, die in den Tabellen 5-7 zusammengefasst sind: 19 Fallberichte^{34 67-69 77-84 86-91 94}, vier Doxorubicin beinhaltende Fallserien^{61 71 74 83}, vier retrospektive Analysen^{62 64 72 73}, vier retrospektive Studien^{30 69 90 91}, zwei Publikationen zu einem laufenden prospektiven Studien- und Therapieprotokoll des MD Anderson Cancer Centers^{68 70} und die Ergebnisse der „Cancer and Pregnancy Registry“, eines internationalen Registers mit prospektiv und retrospektiv evaluierten Patienten⁶³. Insgesamt wurden 254 Schwangerschaften unter Doxorubicinadministration beschrieben (darunter drei Zwillingsgeburten). Auf die Ergebnisse des europäischen Brustkrebsregisters zur Anwendung verschiedener Chemotherapie regime in der Schwangerschaft wird im laufenden Text eingegangen⁹³.

Kombinationsregime mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid (FAC), 135 Fälle, oder mit Cyclophosphamid allein (AC), 107 Fälle, wurden am häufigsten verabreicht. In nur vier Fällen wurde ausschließlich Doxorubicin gegeben. Bei fünf Patientinnen wurde die Therapie im 1. Trimenon begonnen, drei der betroffenen Feten entwickelten sich normal^{69 30 34}, in zwei Fällen traten Missbildungen auf: Paskulin et al. beschrieben die Ausbildung multipler Fehlbildungen (Ventrikulomegalie, Klappenitien, Mikrozephalie, Syndaktylie) bei einem Fetus unter FAC-Exposition während der Organogenese. Das Kind zeigte bei einer Verlaufskontrolle nach 30 Monaten Defizite in Wachstum und mentaler Entwicklung⁷⁷. Murray et al. dokumentierten den Fall eines Feten, der unter Chemotherapie über alle Trimester der Schwangerschaft und zusätzlicher Strahlenexposition (8800 rad) einen Anus imperforatus und eine rektovaginale Fistel entwickelte. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 18 Monaten zeigte der Fetus Wachstumsdefizite⁹². In den verbleibenden 249 Schwangerschaften wurde Doxorubicin nach der 12. SSW eingesetzt. Cardonick et al. veröffentlichten die Ergebnisse der zur Zeit größten Kohorte schwangerer Brustkrebspatientinnen im Rahmen der „Cancer and Pregnancy Registry“: Unter 98 Fällen der Doxorubicinadministration nach dem 1. Trimenon wurden bei zwei Feten Geburtsdefekte dokumentiert (Pylorusstenose, asymptotische av-Fistel der A. pulmonalis), in acht Fällen kam es zu intrauterinen Wachstumsrestriktionen. In einem Fall wurde in der Schwangerschaft der

Verdacht einer fetalen Holoprosencephalie geäußert. Eine Untersuchung 31 Monate post partum zeigte prominente laterale Ventrikel, ansonsten konnten aber keinerlei Auffälligkeiten festgestellt werden⁶³. Hahn et al. veröffentlichten die Ergebnisse einer großen Serie prospektiv evaluierter Fälle des MD Anderson Cancer Centers, in der 57 schwangerer Frauen im 2. und 3. Trimenon mit FAC behandelt wurden: Eine Fußfehlbildung, ein kongenitaler vesikoureteraler Reflux und ein Fall des Down Syndroms wurden beschrieben. Zwei der Kinder zeigten im Schulalter Aufmerksamkeitsdefizite, eines davon war das Kind mit Down-Syndrom⁷⁰. Unter Doxorubicin basierender Therapie im 2. und 3. Trimenon wurden außerdem die Entwicklung eines Hydrozephalus⁸⁶ und eines Hand-Fuß-Syndrom⁸⁵ beschrieben. Des weiteren kam es zu einem spontanen Abort und einer Totgeburt⁶⁴. Bei 30 Schwangerschaften wurde eine Entbindung per Sectio durchgeführt, Frühgeburten wurden in 24 Fällen dokumentiert. Neonatale Komplikationen wurden in mehreren Fällen festgehalten: Loibl et al. präsentierten die Ergebnisse des prospektiven und retrospektiven europäischen Brustkrebs-Registers, das 91 Fälle der systemischen, hauptsächlich Anthrazyklin basierenden, Chemotherapie bei schwangeren Brustkrebspatientinnen führt. Sie dokumentierten drei Fälle der Alopezie, zwei Fälle der Anämie, eine Trisomie 18 und jeweils einen Fall der Mangelgeburt, Sepsis und Neutropenie⁹³. Unter den ersten 24 Patientinnen des MD Anderson Cancer Centers unter FAC-Therapie kam es in zwei Fällen zu einer transienten Tachypnoe und Alopezie des Fetus und in jeweils einem Fall zu einer Mangelgeburt, hyalinen Membranerkrankung und transienten Leukopenie⁶⁸. In der „Cancer and Pregnancy Registry“ wurden vier Fälle der transienten Tachypnoe, ein neonatales respiratorisches Versagen sowie mehrere Fälle der Zytopenie und Hyperbilirubinämie festgehalten. Ein Kind verstarb nach 12 Monaten aufgrund einer schweren Autoimmunerkrankung. In einem anderen Fall entwickelte sich auf dem Boden einer transienten Tachypnoe eine Hyperventilation und in Folge eine periventrikuläre Leukomalazie, das Kind zeigte bei einem Follow-up nach 2 Monaten Entwicklungsdefizite⁶³. Mehr als neun weitere Fälle ventilationsbedürftiger respiratorischer Komplikationen, ein Fall der Neutropenie und Anämie sowie ein Fall der Neutropenie und Thrombozytopenie wurden in weiteren Publikationen festgehalten^{66 70 69 73 88 91}. Bei einem mittleren Follow-Up von 41 Monaten (2-158 Monate) zeigten die übrigen Nachkommen eine normale Entwicklung.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschaftsanomalien Malformationen	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
De Carolis et al. 2006 ⁶¹	A	1	2	keine	Vaginal, W 36	3120g (81. P)	keine	12 Mo: NE
De Carolis et al. 2006 ⁶¹	AC	1	2	keine	Vaginal, W 38	3150g (59. P)	keine	12 Mo: NE
Kuerer et al. 2002 ⁶²	FAC	4	2,3	keine	NA, W 35-40	NA	keine	NA
Zemlickis et al. 1992 ³⁰	FAC+ Vincristin + Tamoxifen	1	1	keine	NA	NA	keine	NA
Zemlickis et al. 1992 ³⁰	FAC+ Tamoxifen	1	3	keine	NA	NA	keine	NA
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC	62	2,3	1x asymptomatische av-Fistel der A. Pulmonalis, 1x vorzeitige Plazentalösung	NA, W 35,8 im Mittel	2836g im Mittel	2x transiente Tachypnoe	6-158 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC	1	2,3	IUWR	NA	NA	Thrombozytopenie	12 Mo: Tod i.R.e. Schweren Autoimmunerkrankung
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC	1	2,3		NA	NA	transiente Tachypnoe, Hyperventilation, Hypokapnie	2 Mo: Periventriculäre Leukomalazie, Entwicklungsdefizite
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC	7	2	5x IUWR	NA, W 35,8 im Mittel	2836g im Mittel	1x NRV	6-158 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC	1	2	Placenta Prävia	NA, W 33	NA	NRV, Sepsis, Anämie	12 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	FAC	15	2,3		NA, W 35,8 im Mittel	NA, W 35,8 im Mittel	1x transiente Tachypnoe, 1x Ikterus	54 Mo im Mittel: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	A	1	2,3	IUWR	NA	NA	keine	NA
Cardonick et al. 2010 ⁶³	FAC dann Paclitaxel	1	2,3	IUWR	NA	NA	Hyperbilirubinämie	5 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC dann Paclitaxel	4	2,3	keine	NA	NA	1x Hyperbilirubinämie	48 Mo im Mittel: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC und Paclitaxel, dann Docetaxel	3	2,3	1x Pylorusstenose	NA	NA	1x Neutropenie	NA
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC dann Docetaxel	1	2,3	Verdacht auf Holo-prosencephalie	NA	NA	keine	31 Mo: prominente laterale Ventrikel, ansonsten unauffällig
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC dann Docetaxel	1	2,3	keine	NA	NA	keine	12 Mo: NE

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; F: 5-Fluorouracil; IUWR: intrauterine Wachstumsrestriktion; W: Gestationswoche; P: Perzentile; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 5: Doxorubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburtsge- wicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Healy et al. 2002 ⁶⁴	A-basierende CTX	3	2,3	1x spontaner Abort	NA	NA	keine	NA
Healy et al. 2002 ⁶⁴	A-basierende CTX	1	3	keine	NA	NA	Todgeburt	-
Peters et al. 2001 ⁶⁵	AC	2	2	keine	NA	NA	NA	NA
Kerr et al. 2005 ⁶⁶	AC	1	2,3	keine	Vaginal, W 31	NA	transientes NRV, Anämie, Neutropenie	12 Mo: NE
Škrablin et al. 2007 ⁶⁷	AC	1	3	keine	Vaginal, W 37	3130g	keine	12 Mo: NE
Berry et al. 1999 ⁶⁸	FAC	24	2,3	keine	NA, W 38 im Mittel (W33-40), 3x FG	1x <10. P	2x transiente Tachypnoe, 1x Mangelgeburt, 1x hyaline Membran-erkrankung, 1x transiente Leukopenie, 2x Alopezie	NA
Peres et al. 2001 ⁶⁹	A	1	3	keine	NA, W 31	2070g	NRV, Broncho-pneumonie, neonatale Sepsis	6 J: NE
Peres et al. 2001 ⁶⁹	FAC	1	1,2	keine	NA, W 34	2170g	keine	NA
Hahn et al. 2006 ⁷⁰	FAC	57	2,3	1x Klumpfuß, 1x kongenitaler vesikoureteraler Reflux, 1x Down Syndrom	21x Sectio-C, W 37 im Mittel, 5x FG davon 3 < W 34	2890g im Mittel, 6 < 2500g	1x Subarachnoidale Hämorrhagie*, 4x NRV	2-157 Mo: NE, 18 Kinder Follow-up bis SA: 2x Aufmerksamkeitsdefizite
Morris et al. 2009 ⁷¹	AC	3	2,3	keine	Sectio-C, W 35-40	NA	keine	NA
Gentilini et al. 2005 ⁷²	Anthrazyklinbasierende CTX	5	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
García-Manero et al. 2009 ⁷³	FAC	7	2,3	1x zerebrale Lähmung**	NA, W 35 im Mittel (32-40)	NA	2x NRV	120 Mo: NE, Ausnahme: 1x spastische Diplegie
Jameel et al. 2007 ⁷⁴	FAC	6	2,3	keine	Vaginal, NA	NA	keine	NA
Wong et al. 2007 ⁷⁵	FAC	1	2,3	keine	Vaginal, W 37	2445g	keine	NA
Schotte et al. 2000 ⁷⁶	FAC	1	3	keine	NA, W 37	2200g	Zeichen der Unreife	NA
Paskulin et al. 2005 ⁷⁷	FAC	1	Präkonzeption 1 (bis W 16)	Ventrikulomegalie, Mikrozephalie, Bikuspidale Aortenklappe, High-Arched palate, Syndactylie mit Handspalte, Hypoplasie distaler Fingerphalangen	Vaginal, W 38	2400g (<3. P)	NA	30 Mo: Defizite in Wachstum und Entwicklung

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; F: 5-Fluorouracil; CTX: Chemotherapie; W: Gestationswoche; FG: Frühgeburt; Sectio-C: Sectio Caesarea; P: Perzentile; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; SA: Schulalter; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung
* zugrunde liegende Neutro- und Thrombozytopenie; ** wahrscheinlich nicht chemotherapie-bedingt

Tabelle 6: Doxorubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Dreicer et al. 1991 ⁷⁸	FAC	1	2,3	keine	Sectio C, W 38	NA	keine	NE
Diamond et al. 2009 ⁷⁹	AC	1	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
Meyer-Wittkopf et al. 2001 ⁸⁰	AC	1	2,3	keine	Sectio-C, W 35	2490g	keine	24 Mo: NE
Bami et al. 1992 ⁸¹	A	1	3	keine	Sectio-C, W 35	NA	NA	NA
Mathelin et al. 2005 ⁸²	A + F	2	2,3	keine	Zwillinge Sectio-C, W 34 Vaginal W 34	A: 2600g B: 2820g	keine	SA: NE
Peccatori et al. 2004 ⁸³	FAC / AC	2	2,3	keine	NA	NA	NA	NA
Peretz et al. 2003 ⁸⁴	A	1	3	keine	NA	3200g	keine	NA
Peretz et al. 2003 ⁸⁴	AC	1	3	keine	NA	3100g	keine	NA
Turchi and Villasis 1988 ⁸⁴	FAC dann CMF	1	1(ab W 10,5); FAC 2:CMF	keine	Sectio-C, W 34,5	2260g	NA	NA
Nieto et al. 2006 ⁸⁵	FAC dann Docetaxel	1	2,3	Palmar-plantares Erythrody- ästhesie-Syndrom	Vaginal, W 39	3080g (30. P)	keine	NA
Potluri et al. 2006 ⁸⁶	AC dann Docetaxel	1	2	Hydrocephalus unter AC-Therapie	NA, W 34	NA	Hydrocephalus	28 Mo: NE
Potluri et al. 2006 ⁸⁶	A + Docetaxel	1	2	Präeklampsie	Sectio-C, W 35	NA	keine	9 Mo: NE
Lycette et al. 2006 ⁸⁷	AC dann Paclitaxel + G-CSF	1	3	keine	Zwillinge Vaginal, W 38	A: 2354g B: 2426 g	keine	16 Mo: NE
Willense et al. 1990 ⁸⁸	A + M + Vincristin	1	2,3	keine	Vaginal, W 33	2000g	Apnoe, Asystolie	24 Mo: NE
Tobias et al. 1980 ⁸⁹	A + Vincristin + Prednison	1	2	keine	Vaginal, W 31	1990g	keine	4 Mo: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	FAC	2	2,3	keine	Zwillinge Sectio-C, W 34; Vaginal, W 35	NA	keine	60/120 Mo: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	FA	1	3	keine	Sectio-C, W 35	NA	keine	120 Mo: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	A + Vincristin	1	2,3	keine	Vaginal, W 35	NA	keine	20 Mo: NE
Ring et al. 2005 ⁹¹	AC	11	2,3	keine	NA, W 37 im Mittel	3000g im Mittel	FG, NRV*	NA
Murray et al. 1984 ⁹²	AC, RTX (8800 rad)	1	1,2,3	Anus imperforatus, rektovaginale Fistel	Vaginal, W 39	2980g	keine	18 Mo: Wachstums-defizite

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; M: Methotrexat; F: 5-Fluorouracil; RTX: Radiotherapie; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; FG: Frühgeburt; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; NRV: neonatales respiratorisches Versagen ; SA: Schulanter; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

*keine genauen Angaben der Fallzahlen verfügbar

Tabelle 7: Doxorubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Epirubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Insgesamt wurden 16 Publikationen identifiziert^{63 82 83 90 91 94-104} und in den Tabellen 8 und 9 zusammengefasst: eine Publikation im Rahmen eines internationalen Registers⁶³, vier retrospektive Studien^{90 98 91 101}, zwei Fallserien^{96 83} und neun Fallberichte^{94 95 97 99 100 82 102 103 104} beschreiben die Anwendung von Epirubicin bei 66 schwangeren Mammakarzinompatientinnen (darunter eine Zwillinggeburt) . Im europäischen Brustkrebsregister sind 15 Fälle der FEC-Administration in der Schwangerschaft gelistet⁹³.

Epirubicin wurde in fünf Fällen als Monotherapie angewendet, in 12 Schwangerschaften als Teil eines FEC-Regimes und in fünf Fällen in Kombination mit Cyclophosphamid. Nur zwei Frauen wurden im 1. Trimenon behandelt , beide Schwangerschaften endeten mit einem spontanen Abort⁹⁰. Vier Fälle von Minor-Malformationen wurden bei Therapie nach dem 1. Trimenon dokumentiert. Eine polyzystische Niere⁹⁸, ein kongenitaler vesikoureteraler Reflux⁸³ und eine Rektalatrasie¹⁰¹ entwickelten sich unter Epirubicin-Monotherapie. Ein Pes equinovarus und ein Hämangiom unter EC-Therapie⁶³. 26 Kinder wurden mittels Sectio entbunden, 12 Geburten vor der 37. SSW wurden beschrieben. Jeweils ein Fall des neonatalen respiratorischen Versagens, der Leukopenie, Anämie und Neutropenie wurden beschrieben^{90 103}. Ring et al. hielten weitere Fälle respiratorischer Komplikationen fest⁹¹. Im Rahmen einer retrospektiven Studie von Giacalone et al. wurden eine Totgeburt und ein Todesfall am 8. Lebenstag ohne erkennbare Ursache beschrieben⁹⁰. Bei einem mittleren Follow-Up von 26 Monaten (1,5-72 Monate) zeigten alle Nachkommen eine normale Entwicklung.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Cardonick et al. 2010 ⁶³	FEC	2	2,3	keine	NA	NA	keine	30 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	EC	2	2,3	1x Hämangiom+ Klumpfuß	NA	NA	keine	26 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	E+ Docetaxel	1	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
Cardonick et al. 2010 ⁶³	FEC	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	FEC	6	3	keine	Sectio-C (5), W 31-37	NA	NRV (1), Leukopenie (1), Tod am 8. Lebenstag ohne erkennbare Ursache (1)	20 Mo im Mittel: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	EC	1	2	NA	NA	NA	Todgeburt	-
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	EC	1	3	keine	Sectio-C, W 37	NA	keine	6 Mo: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	E + M + Vincristin	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-
Eedarapalli et al. 2007 ⁹⁴	E	1	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
Sharma et al. 2009 ⁹⁵	FEC + RTX	1	3	keine	Vaginal, W 36	1800g	keine	1,5 Mo: NE
Bodner-Adler et al. 2007 ⁹⁶	FEC	1	2,3	keine	Sectio-C, W 36	2530g	keine	NA
Bodner-Adler et al. 2007 ⁹⁶	FEC	1	2,3	keine	Vaginal, W 38	2940g	keine	NA
Bodner-Adler et al. 2007 ⁹⁶	FEC	1	3	keine	Sectio-C, W 36	2920g	keine	NA
Ginopoulos et al. 2004 ⁹⁷	FEC	1	2,3	keine	NA, W 35	NA	keine	NA
Peccatori et al. 2009 ⁹⁸	E	20	2,3	polyzystische Niere (1)	Sectio C (12), W 35 im Mittel, 1 FG (W28)	NA	keine	24 Mo: NE
Müller et al. 1996 ⁹⁹	FEC	1	3	2 eklampthische tonisch klonische Anfälle (W 35)	Sectio-C, W 35	1650g (<10. P)	keine	NA
Ring et al. 2005 ⁹¹	EC	5	2,3	keine	NA, W 37 im Mittel	3000g im Mittel	FG, NRV (Häufigkeit nicht angegeben)	NA
Matsunoki et al. 2008 ¹⁰⁰	EC	1	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
Mathelin et al. 2005 ⁸²	E+F	2	2,3	keine	Zwillinge Sectio-C, W 34; Vaginal, W 35	A: 2790g B: 3690g	keine	SA: NE

F: 5-Fluorouracil; E: Epirubicin; C: Cyclophosphamid; M: Methotrexat; RTX: Radiotherapie; Sectio-C: Sectio Caesarea; FG: Frühgeburt; W: Gestationswoche; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 8: Epirubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Referenz	Epirubicin	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Peccatori et al. 2004 ⁸³	E	9	2,3	kongenitaler vesikoureteraler Reflux (1)	NA	NA	NA	NA
Halaska et al. 2009 ¹⁰¹	E	1	2,3	Rektalatresie	Sectio C, W 35	2540g	keine	NA
Halaska et al. 2009 ¹⁰¹	E	1	3	keine	Vaginal, W 39	3740g	keine	NA
Halaska et al. 2009 ¹⁰¹	FEC	2	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
Gadducci et al. 2003 ¹⁰²	E + Paclitaxel	1	2,3	keine	Sectio-C, W 36	2280g (10. P)	keine	36 Mo: NE
Cuvier et al. 1997 ¹⁰³	F + Vinorelbin, dann EC	1	2	keine	Sectio-C, W 34	2320g (30. P)	Neutropenie, Anämie	35 Mo: NE
Andreadis et al. 2004 ¹⁰⁴	FEC dann Tamoxifen + B + RTX (28Gy)	1	2,3 (RTX in W 17)	keine	Sectio-C, W 35	2070g	keine	12 Mo: NE

F: 5-Fluorouracil; E: Epirubicin; C: Cyclophosphamid; B: Bisphosphonate; RTX: Radiotherapie; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 9: Epirubicin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Methotrexat in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

14 Publikationen^{30 34 69 76 88 90 91 105-111}, die den Gebrauch von Methotrexat bei Schwangeren im Rahmen der Mammakarzinomtherapie beschreiben, wurden identifiziert (Tab.10) : Sechs retrospektive Studien^{30 69 90 91 106 108}, eine Fallserie¹¹¹ und sieben Fallberichte^{34 76 88 105 107 109 110} dokumentieren die Behandlung von 30 Patientinnen.

Nur in einem Fall wurde eine Methotrexat-Monotherapie durchgeführt, in 26 Fällen verwendeten die behandelnden Ärzte ein Kombinationsregime mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid. Loibl et al. dokumentierten 15 Fälle der CMF-Administration im europäischen Brustkrebsregister⁹³. Acht Schwangerschaften mit Methotrexatapplikation im 1. Trimenon sind bekannt, in allen Fällen wurden gravierende Negativeffekte auf Fetus und Schwangerschaft beschrieben: In vier Fällen kam es zu einem spontanen Abort^{30 90 91 106}, ein Fetus starb in der 25. SSW in utero⁶⁹. Bei einem Fetus wurde eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUWR) dokumentiert¹⁰⁹, ein anderer entwickelte eine Inguinalhernie¹⁰⁵. Bawle et al. publizierten einen Fall der Methotrexatexposition im ersten Trimenon, in dem der betroffene Fetus eine Mikrozephalie und zusätzliche kraniofaziale Defekte entwickelte. Das Kind wurde nach der Entbindung als „small for gestational age“ eingestuft und zeigte bei einer Verlaufskontrolle im Schulalter physische und mentale Entwicklungsdefizite¹⁰⁷. In den verbleibenden Fällen wurde Methotrexat im 2. oder 3. Trimenon verabreicht. Mit Ausnahme von drei Feten, die in utero eine IUWR zeigten^{30 111}, entwickelten sich alle Nachkommen unauffällig. In sechs der insgesamt 20 Fälle wurde eine Sectio Caesarea durchgeführt und sieben Frühgeburten wurden dokumentiert. Weitere Fälle der vorzeitigen Entbindung wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie von Ring et al. angegeben, genaue Fallzahlen fehlen allerdings⁹¹. In acht der in Tabelle 10 zusammengefassten Fälle lag das Geburtsgewicht unter 2500g, teilweise kam es zu respiratorischen Komplikationen. In einem Fall wurde kurz nach der Entbindung eine Trisomie 18 festgestellt, das Neugeborene verstarb wenige Tage nach der Geburt¹¹¹. Verlaufskontrollen wurden nur bei sieben Kindern dokumentiert. Nach 58 Monaten im Mittel (1- 120 Monate) zeigten sechs der Nachkommen (den Fall von Bawle et al.¹⁰⁷ ausgeschlossen) eine normale Entwicklung.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburtsge- wicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Zemlickis et al. 1992 ³⁰	CMF	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-
Zemlickis et al. 1992 ³⁰	CMF	1	3	IUWR	NA	NA	keine	NA
Turchi and Villasis 1988 ³⁴	FAC dann CMF	1	1 (ab W 10,5): FAC 2:CMF	keine	Sectio-C, W 34,5	2260g	NA	NA
Peres et al. 2001 ⁶⁹	CMF	1	1	IUFD, W 25	NA	NA	keine	NA
Schotte et al. 2000 ⁷⁶	CMF	1	3	keine	Vaginal, W 38	NA	keine	NA
Willense et al. 1990 ⁸⁸	A + M + Vincristin	1	2,3	keine	Vaginal, W 33	2000g	Apnoe, Asystolie	24 Mo: NE
Giocalone et al. 1999 ⁹⁰	E + M + Vincristin	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-
Ring et al. 2005 ⁹¹	CMF	11	2,3	keine	NA, W 37 im Mittel	3000g im Mittel	FG, NRV*	NA
Ring et al. 2005 ⁹¹	CMF	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-
Giannakopoulou et al. 2000 ¹⁰⁵	CMF	1	1,2 (W 6-24)	Inguinalhernie	Sectio-C, W 30	1000g (3. P)	NRV	3 Mo: NE
Mulvihill et al. 1987 ¹⁰⁶	CMF + Melfhalan	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-
Bawle et al. 1998 ¹⁰⁷	M + F + RTX (14 rad)	1	1,2:M + F 2:RTX	Hypertelorismus, Mikrozephalie, Mikrognathie, erhöhter Haar ansatz, Simian Crease palmar	NA, W 29	820g	Mangelgeburt	102 Mo: Physische und mentale Entwicklungsdefizite
Greene et al. 1988 ¹⁰⁸	CMF	1	2	keine	NA	NA	NA	NA
Greene et al. 1988 ¹⁰⁸	CMF	1	3	keine	NA	NA	NA	NA
McEwan et al. 2005 ¹⁰⁹	CMF	1	1 (ab W 14)	IUWR	Sectio-C, W 34	< 3. P	keine	NA
Donnenfeld et al. 1994 ¹¹⁰	M	1	3	keine	NA, W 41	NA	NA	1 Mo: Pneumonie
Kahlert et al. 2004 ¹¹¹	CMF	1	2,3	IUWR	Sectio-C, W 37	2110g (<10.P)	keine	120 Mo: NE
Kahlert et al. 2004 ¹¹¹	CMF	1	2,3	IUWR	Sectio-C, W 35	1660g (<10.P)	Trisomie 18	Tod wenige Tage nach Geburt
Kahlert et al. 2004 ¹¹¹	CMF	1	3	keine	Vaginal, W 35	2660g (50.-75.P)	keine	96 Mo: NE
Kahlert et al. 2004 ¹¹¹	CMF	1	3	keine	Sectio-C, W 34	1990g (25.-50.P)	keine	60 Mo: NE

C: Cyclophosphamid; M: Methotrexat; F: 5-Fluorouracil; A: Doxorubicin; RTX: Radiotherapie; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; IUFD: Intrauteriner fetaler Tod; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; FG: Frühgeburt; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 10: Methotrexat in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Docetaxel in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Insgesamt wurden 16 Schwangerschaften beschrieben, in denen Docetaxel zur Brustkrebs-therapie verabreicht wurde^{63 73 85 86 112 113 114} (Tab.11). Fünf Fallberichte^{85 86 112 113 114}, eine retrospektive deskriptive Analyse⁷³ und sechs Fälle innerhalb der „Cancer and Pregnancy Registry“⁶³ wurden identifiziert.

Docetaxel wurde in fünf Schwangerschaften als Monotherapie verabreicht. Nur ein Fall der Chemotherapieapplikation im 1. Trimenon, nach Beendigung der Organogenese, ist bekannt, der Fetus zeigte eine normale Entwicklung¹¹³. In 12 Fällen wurde eine systemische Therapie während des 2. Trimenons initiiert, in den übrigen drei Fällen im 3. Trimenon. Ein Fetus entwickelte einen Hydrocephalus vor Beginn der Docetaxeltherapie, der sich nach der Geburt zurückbildete, das Baby entwickelte sich normal und zeigte sich bei einer Kontrolle nach 28 Monaten unauffällig⁸⁶. Cardonick et al. dokumentierten die Entwicklung einer Pylorusstenose und den Verdachtsfall einer Holoprosencephalie nach initialer AC-Therapie und anschließender Docetaxelgabe⁶³. Unter einem Kombinationsregime mit Trastuzumab bildete sich ein Anhydramnion, der Fetus zeigte in utero Wachstumsrestriktionen. Bei Geburt in der 36. SSW lag sein Gewicht unter der 5. Perzentile¹¹⁴. Nieto et al. berichten von einem palmar-plantaren Erythrodysästhesie-Syndrom bei einem Fetus unter FAC und Docetaxeltherapie, das als Begleiterscheinung der Chemotherapie auftrat⁸⁵. Andere Abnormalitäten während der Schwangerschaft wurden nicht beobachtet. Eine Sectio wurde in vier Fällen vorgenommen, sechs Kinder kamen vor der 37. SSW zur Welt, davon eines vor der 34. SSW. Außer einem Fall der Neutropenie⁶³ wurden keine neonatalen Komplikationen dokumentiert. Bei einem mittleren Follow-Up von 21 Monaten (9-36 Monate) erschienen alle Kinder gesund.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC und Paclitaxel, dann Docetaxel	3	2,3	1x Pylorusstenose	NA	NA	1x Neutropenie	NA
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC dann Docetaxel	1	2,3	Verdacht auf Holo-prosencephalie	NA	NA	keine	31 Mo: prominente laterale Ventrikel, ansonsten unauffällig
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC dann Docetaxel	1	2,3	keine	NA	NA	keine	12 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	E + Docetaxel	1	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
Garcia-Manero et al. 2008 ⁷³	Docetaxel	1	2,3	keine	Sectio-C, W 35	1850g	keine	25 Mo: NE
Garcia-Manero et al. 2008 ⁷³	Docetaxel	1	2,3	keine	Vaginal, W 39	3080g	keine	24 Mo: NE
Garcia-Manero et al. 2008 ⁷³	Docetaxel	1	3	keine	Vaginal, W 34	2850g	keine	12 Mo: NE
Garcia-Manero et al. 2008 ⁷³	Docetaxel	1	3	keine	Vaginal, W 40	3200g	keine	36 Mo: NE
Nieto et al. 2006 ⁶⁵	FAC dann Docetaxel	1	2,3	Palmar-plantares Erythrodsäthesie-Syndrom	Vaginal, W 39	3080g (30. P)	keine	NA
Potluri et al. 2006 ⁶⁶	AC dann Docetaxel	1	2	Hydrocephalus unter AC-Therapie	NA, W 34	NA	Hydrocephalus	28 Mo: NE
Potluri et al. 2006 ⁶⁶	A + Docetaxel	1	2	Präeklampsie	Sectio-C, W 35	NA	keine	9 Mo: NE
Gainford et al. 2006 ¹¹²	Docetaxel	1	3	keine	Vaginal, W 40	NA	keine	15 Mo: NE
De Santis et al. 2000 ¹¹³	Vinorelbin dann Docetaxel	1	1,2 (ab W 15)	keine	Sectio-C, W 32	1620g (30. P)	keine	20 Mo: NE
Sekar et al. 2007 ¹¹⁴	Docetaxel + Trastuzumab	1	2,3	Anhydramnion (W 30), IUWR	Sectio-C, W 36	2230g (5. P)	keine	NA

A: Doxorubicin; E: Epirubicin; C: Cyclophosphamid; F: 5-Fluorouracil; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 11: Docetaxel n der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Paclitaxel in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Fünf Fallberichte^{71 87 102 115 116} und acht Fälle aus der Patientenserie der „Cancer and Pregnancy Registry“⁶³, die den Gebrauch von Paclitaxel in der Schwangerschaft zur Behandlung des Mammakarzinoms beschreiben, wurden identifiziert und in Tabelle 12 zusammengefasst.

Zwei der acht Patientinnen wurden mit Paclitaxel allein behandelt. In keinem Fall wurde Chemotherapie im 1. Trimenon eingesetzt. Unter Doxorubicin basierender Therapie kam es in einem Fall zu einer IUWR und in einem weiteren zur Entwicklung einer Pylorusstenose⁶³. Unter gleichzeitiger Trastuzumabtherapie entwickelte sich ein Anhydramnion¹¹⁶. Weitere Schwangerschaftsanomalien wurden nicht beobachtet. In drei Fällen wurden die Kinder via Sectio Caesarea entbunden. Zwei Kinder kamen vor der 37. SSW zur Welt, der Fetus unter Trastuzumabexposition bereits in der 32. SSW mit ventilationsbedürftigen respiratorischen Komplikationen. Das Geburtsgewicht war in allen Fällen leicht bis mittelgradig erniedrigt. Zwei Fälle der Hyperbilirubinämie und ein Fall der Neutropenie wurden dokumentiert⁶³. Die Nachkommen zeigten bei einem mittleren Follow-Up von 29 Monaten (3-48 Monate) keine Auffälligkeiten in ihrer physischen und mentalen Entwicklung.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschaftsanomalien Malformationen	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Cardonick et al. 2010 ⁶³	FAC dann Paclitaxel	1	2,3	IUWR	NA	NA	Hyperbilirubinämie	5 Mo: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC dann Paclitaxel	4	2,3	keine	NA	NA	1x Hyperbilirubinämie	48 Mo im Mittel: NE
Cardonick et al. 2010 ⁶³	AC und Paclitaxel, dann Docetaxel	3	2,3	1x Pylorusstenose	NA	NA	1x Neutropenie	NA
Morris et al. 2009 ⁷¹	Paclitaxel	1	2,3	keine	NA	NA	keine	NA
Lycette et al. 2006 ⁸⁷	AC dann Paclitaxel + G-CSF	1	3	keine	Vaginal, W 38 Zwillinge	A:2354g B:2426 g	keine	16 Mo: NE
Gadducci et al. 2003 ¹⁰²	E + Paclitaxel	1	2,3	keine	Sectio-C, W 36	2280g (10.P)	keine	36 Mo: NE
Gonzalez-Angulo et al. 2004 ¹⁵	Paclitaxel	1	2,3	Präeklampsie	Sectio-C, W 37	2450g (10. P)	keine	12 Mo: NE
Bader et al. 2007 ¹¹⁶	Trastuzumab + Paclitaxel	1	2,3	Anhydramnion	Sectio-C, W 32	1460g (10.)	Bakteriämie, NRV	3 Mo: NE

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktoren; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 12: Paclitaxel in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Vinorelbin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Fünf Fallberichte^{103 113 117}, vier Fälle im Rahmen einer retrospektiven landesweiten Datenerhebung zu Brustkrebsfällen während der Schwangerschaft⁹⁰ sowie ein Fall in einem internationalen Register⁶³ wurden identifiziert und in Tabelle 13 zusammengefasst.

Vinorelbin wurde nur bei einer Patientin als Monotherapie verabreicht. In den übrigen Fällen wurden 5-Fluorouracil, Anthrazykline oder Trastuzumab zusätzlich gegeben. Nur in einem Fall wurde die Therapie bereits im 1. Trimenon begonnen, der Fetus entwickelte sich unauffällig¹¹³. Es traten keine Malformationen auf, die neonatalen Komplikationen beschränkten sich auf zwei Fälle der Neutropenie und Anämie^{90 103}. Vier Kinder wurden mittels Sectio entbunden, die Mehrzahl kam vor der 37. SSW zur Welt. Bei Kontrolluntersuchungen nach durchschnittlich 33 Monaten (4-52 Monate) zeigten alle Kinder eine normale Entwicklung.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Cardonick et al. 2010 ⁶³	Vinorelbin	1	2,3	keine	NA	NA	keine	4 Mo: NE
Cuvier et al. 1997 ¹⁰³	F + Vinorelbin dann EC	1	2	keine	Sectio-C, W 34	2320g (30. P)	Neutropenie, Anämie	35 Mo: NE
Cuvier et al. 1997 ¹⁰³	F + Vinorelbin	1	3	keine	Vaginal, W 37	3230g (50. P)	keine	34 Mo: NE
Cuvier et al. 1997 ¹⁰³	F + Vinorelbin	1	3	keine	Vaginal, W 41	3300g (40. P)	keine	23 Mo: NE
De Santis et al. 2000 ¹¹³	Vinorelbin dann Docetaxel	1	1,2 (ab W 15)	keine	Sectio-C, W 32	1620g (30. P)	keine	20 Mo: NE
Fanale et al. 2005 ¹¹⁷	Trastuzumab + Vinorelbin	1	3	keine	Vaginal, W 34	2270g (20. P)	keine	6 Mo: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	F + Vinorelbin	4	2,3	keine	Sectio-C (2), W 34,7 im Mittel	NA	Anämie (1)	52 Mo im Mittel: NE

F: 5-Fluorouracil; E: Epirubicin; C: Cyclophosphamid; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 13: Vinorelbin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Vincristin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Fünf Fälle der Vincristinadministration bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen wurden gefunden (Tab.14). Ein Fall wurde im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Zemlickis und Mitarbeitern beschrieben³⁰, zwei Fälle wurden in einer retrospektiven Datenerhebung identifiziert⁹⁰. Zwei weitere Schwangerschaften wurden in Fallberichten dokumentiert^{88 89}.

Vincristin wurde nur in Kombination mit weiteren zytotoxischen Medikamenten verabreicht (Doxorubicin, Epirubicin, Methotrexat, 5-Fluorouracil oder Cyclophosphamid). In zwei Fällen wurde die antineoplastische Therapie im 1. Trimenon begonnen: In einem Fall kam es unter zusätzlicher Epirubicin- und Methotrexatexposition zu einem spontanen Abort⁹⁰. Die andere Schwangerschaft verlief unauffällig, der Fetus zeigte keine Auffälligkeiten³⁰. In den übrigen Fällen wurde die Vincristintherapie nach der 12. SSW begonnen. Malformationen wurden bei keinem Fetus beobachtet. Alle Kinder wurden vor der 37. SSW entbunden und zeigten, bis auf eine Ausnahme, keine neonatalen Komplikationen. Ein Neugeborenes entwickelte nach der Entbindung in der 33. SSW Sepsis, Atemnot und Asystolie, konnte jedoch erfolgreich behandelt werden⁸⁸. Nach einem mittleren Follow-Up von 16 Monaten (4-24 Monate) zeigten alle Lebendgeborenen eine normale Entwicklung.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Zemlickis et al. 1992 ³⁰	FAC + Vincristin + Tamoxifen	1	1	keine	NA	NA	keine	NA
Willemse et al. 1990 ⁸⁸	A + M + Vincristin	1	2,3	keine	Vaginal, W 33	2000g	Apnoe, Asystolie, Sepsis	24 Mo: NE
Tobias et al. 1980 ⁸⁹	A + Vincristin + Prednisolon	1	2	keine	Vaginal, W 31	1990g	keine	4 Mo: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	A + Vincristin	1	2,3	keine	Vaginal, W 35	NA	keine	20 Mo: NE
Giacalone et al. 1999 ⁹⁰	E + M + Vincristin	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-

F: 5-Fluorouracil; E: Epirubicin; A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; M: Methotrexat; W: Gestationswoche; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 14: Vincristin in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

5-Fluorouracil, Melphalan und Mitoxantron in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

5-Fluorouracil wird vorrangig in Kombinationsregimen verabreicht, zwei Fälle der Monotherapie bei Mammakarzinomen wurden publiziert^{118 119}. Eines der Kinder entwickelte eine Knochenaplasie, allerdings kam es im Rahmen der Diagnostik zu einer zusätzlichen fetalen Strahlenexposition¹¹⁸. Das andere Kind zeigte in utero keine Auffälligkeiten (Tab.15).

Die Anwendung des alkylierenden Agens Melphalan wurde in zwei weiteren Fällen, jeweils im Rahmen retrospektiver Studien, dokumentiert^{30 106}. In beiden Fällen kam es zu einem spontanen Abort, in einem Fall ist die Therapieinitiation im 1. Trimenon belegt³⁰(Tab.15).

Mitoxantron, ein Medikament aus der Gruppe der Tumorantibiotika, wurde ebenfalls in zwei Fällen appliziert⁹⁰, beide Male nach dem 1. Trimenon. In einem Fall kam es zu einer IUWR des Feten (460g Geburtsgewicht), der andere Fetus zeigte neonatale respiratorische Komplikationen. Bei einem Follow-Up nach 12 Monaten erschienen beide Kinder jedoch unauffällig und bei guter Gesundheit (Tab.15).

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Stephens et al. 1980 ¹¹⁸	F + IS (0,05Gy)	1	NA	Knochenaplasie	NA	NA	NA	NA
Stadler et al. 1971 ¹¹⁹	F	1	2	keine	NA	NA	NA	NA
Zemlickis et al. 1992 ³⁰	Melphalan	1	1	spontaner Abort	-	-	-	-
Mulvihill et al. 1987 ¹⁰⁶	CMF + Melphalan	1	NA	spontaner Abort	-	-	-	-
Giaccalone et al. 1999 ⁹⁰	F + C + Mitoxantron	1	2,3	IUWR	Sectio-C, 33. SSW	460g	keine	12 Mo: NE
Giaccalone et al. 1999 ⁹⁰	F + C + Mitoxantron	1	2,3	keine	Sectio-C, 33. SSW	NA	NRV	12 Mo: NE

C: Cyclophosphamid; M: Methotrexat; F: 5-Fluorouracil; IS: Ionisierende Strahlung im Rahmen der Diagnostik; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; Sectio-C: Sectio Caesarea; NA: nicht angegeben

Tabelle 15: 5-Fluorouracil, Melphalan und Mitoxantron in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

3.2 Antihormonelle Therapie

Tamoxifen in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Acht Fallberichte beschreiben die Verwendung von Tamoxifen bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen^{104 120-126}. Zwei weitere Fälle im Rahmen einer retrospektiven Analyse durch Zemlickis und Mitarbeiter wurden identifiziert³⁰.(Tab.16)

In acht der insgesamt zehn Schwangerschaften wurde Tamoxifen zum Zeitpunkt der Konzeption oder im 1. Trimenon gegeben^{30 120-126}. Antihormonelle Monotherapien wurden bei fünf Patientinnen durchgeführt, in den verbleibenden fünf Fällen wurde Tamoxifen entweder mit einem Anthrazyklin basierenden Chemotherapieregime oder Trastuzumab kombiniert. Drei Feten waren in utero zusätzlich ionisierender Strahlung ausgesetzt^{104 120}

¹²⁴. In drei Fällen der Tamoxifenmonotherapie im 1. Trimenon zeigten die Nachkommen schwere kongenitale Fehlbildungen: Tewari et al. berichteten von einem weiblichen Neugeborenen mit Fehlbildungen des Genitaltraktes und partieller Virilisierung¹²¹. In einem anderen Fall beschreiben Cullins et al. das Auftreten kraniofazialer Defekte im Rahmen des Goldenhar-Syndroms, das durch eine Symptomtrias aus kraniofazialer Mikrosomie, okulären Dermoidzysten und Wirbelsäulenanomalien charakterisiert ist. Allerdings war der Fetus in utero neben Tamoxifen einer Reihe anderer potentiell toxischer Agentien ausgesetzt (Kokain, Marihuana, ionisierende Strahlung im Rahmen einer Knochenszintigraphie)¹²⁰. Zum Zeitpunkt der Publikation dieses Fallberichts waren dem Hersteller von Tamoxifen, der Firma AstraZeneca, 50 Fälle der Tamoxifenadministration in der Schwangerschaft bekannt, zehn der 50 Neugeborenen präsentierten sich mit neonatalen Defekten, darunter zwei mit kraniofazialen Fehlbildungen¹²⁷. Berger und Clericuzio dokumentierten einen vierten Fall der kraniofazialen Malformation. Das Neugeborene zeigte ein Pierre-Robin-Syndrom mit schwerer Mikrognathie, Gaumenspalte und Glossoptose. Zudem wurden ein Klumpfuß und eine Dysplasie des linken Acetabulums und des Os sacrum beschrieben. Die weitere Entwicklung des Kinder wurde nicht dokumentiert¹²³. Im Gegensatz dazu zeigten sich im Rahmen einer Analyse von 85 Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko, die unter einer prophylaktischen Tamoxifentherapie schwanger wurden, keine fetalen Anomalien¹²⁸.

Bei zwei Schwangerschaften entwickelte sich ein Anhydramnion, das mit hoher

Wahrscheinlichkeit der gleichzeitigen Trastuzumabapplikation zuzuschreiben ist^{125 126}.

Unter den zehn dokumentierten Fällen wurden vier Entbindungen via Sectio durchgeführt. Sieben Kinder, inklusive einem Zwillingspaar, waren Frühgeburten, zu den restlichen Fällen wurden keine näheren Angaben gemacht. Bei fünf Feten wurden respiratorische Komplikationen kurz nach der Geburt dokumentiert^{123 124 125 126}. Die beiden Feten unter gleichzeitiger Trastuzumabexposition verstarben nach der Geburt^{125 126}.

Bei nur drei Kindern wurden Folgeuntersuchungen dokumentiert. Bei einem mittleren Follow-Up von 21 Monaten (12-27 Monate) war ihre Entwicklung unauffällig.

Referenz	Behandlung	n	Trimester der Exposition	Schwangerschafts-anomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Zemlickis et al. 1992 ³⁰	FAC + Vincristin + Tamoxifen	1	1	keine	NA	NA	keine	NA
Zemlickis et al. 1999 ³⁰	FAC + Tamoxifen	1	3	keine	NA	NA	keine	NA
Andreadis et al. 2004 ¹⁰⁴	FEC dann Tamoxifen + B + RTX (28Gy)	1	2,3 (RTX in W 17)	keine	Sectio-C, W 35	2070g	keine	12 Mo: NE
Cullins et al. 1994 ¹²⁰	Tamoxifen + IS	1	Präkonzeption 1,2	Goldenhar Syndrom	Sectio-C, W 26	NA	keine	NA
Tewari et al. 1997 ¹²¹	Tamoxifen	1	Präkonzeption 1,2	Hermaphroditismus	Vaginal, W 29	1360g	keine	NA
Okstüzoglu et al. 2002 ¹²²	Tamoxifen	1	1	keine	NA	NA	keine	27 Mo: NE
Berger and Clericuzio 2008 ¹²³	Tamoxifen	1	Präkonzeption 1 (bis W 6)	Pierre-Robin-Syndrom, Klumpfuß, Acetabulum- und Sakrumdysplasie	Vaginal, W 32	1983g (75. P)	Atemwegs-obstruktion	NA
Isaacs et al. 2001 ¹²⁴	Tamoxifen + RTX (0,0017Gy)	1	1,2,3	keine	Sectio-C, W 31	1940g (75. P)	NRV, nekrotisierende Enterokolitis	24 Mo: NE
Warrach et al. 2009 ¹²⁵	Trastuzumab + Tamoxifen + Goserelin	1	1,2,3	Anhydramnion	NA	NA	schwere pulmonale Hypoplasie, Atelektasen	40 min: Tod*
Beale et al. 2009 ¹²⁶	Trastuzumab + Tamoxifen (+Methadon)	1	Präkonzeption 1,2	Anhydramnion, vorzeitige Ruptur der Eihäute	Sectio-C, W 31 Zwillinge	A:1590g B:1705g	A:renales Versagen, respiratorisches Versagen B:trans. Resp. Versagen	A-3 Mo: Tod durch respiratorisches Versagen *

F: 5-Fluorouracil; E: Epirubicin; A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; M: Methotrexat; B: Bisphosphonate; IS: Ionisierende Strahlung im Rahmen der Diagnostik; RTX: Radiotherapie; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

* Tod wahrscheinlich durch Trastuzumab bedingt

Tabelle 16: Tamoxifen in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

3.3 Target-Therapie

Target-Agents in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

Zur Brustkrebstherapie in der Schwangerschaft mit Trastuzumab existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur Fallberichte^{38 114 116 117 125 126 129-137}. Insgesamt wurden 15 Fälle beschrieben, darunter eine Zwillingschwangerschaft (Tab.17).

Elf Fälle der fetalen Exposition im 1. Trimenon sind bekannt^{38 125 126 129-136}, in zehn Fällen wurden Mammakarzinompatientinnen unter Trastuzumabtherapie ungeplant schwanger, bei vier Schwangeren wurde die Behandlung nach Bekanntwerden der Schwangerschaft eingestellt. Zehn Patientinnen wurden nur mit Tamoxifen behandelt, in den verbleibenden fünf Fällen wurden Kombinationen mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel oder Tamoxifen verabreicht. Bei acht der insgesamt 15 Schwangerschaften wurde die Entwicklung eines Oligo- oder Anhydramnions unter Trastuzumabtherapie beobachtet^{38 114 116 125 126 131 133 134}, sechs dieser Frauen wurden dabei im 1. Trimenon behandelt, vier Frauen mit Trastuzumab als Monotherapie. In zwei Fällen trat zusätzlich eine IUWR des Feten auf^{114 116}, in einem Fall kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung¹³⁴, in einem weiteren zur vorzeitigen Plazentaruptur¹²⁶. Bei acht Patientinnen wurde eine Sectio durchgeführt. Neun Kinder wurden vor der 37. SSW entbunden, ihr Geburtsgewicht lag unter 2500g. Unter den Kindern der Patientinnen mit Oligo- oder Anhydramnionentwicklung kam es in sieben Fällen (die Zwillingsgeburt inkludiert) zu neonatalen Komplikationen: Alle sieben Kinder zeigten ein respiratorisches Versagen^{116 131 134 125 126 136}, in drei Fällen kam es zusätzlich zu einem renalem Versagen^{116 134 126}. Vier Kinder starben innerhalb der ersten drei Lebensmonate^{125 126 131 134}. Die übrigen Nachkommen zeigten bei Kontrolluntersuchungen nach durchschnittlich 19 Monaten (3-60 Monate) eine normale Entwicklung, in einem Fall der ektopen Schwangerschaft wurde ein elektiver Abort durchgeführt¹³².

Zur Anwendung des dualen Tyrosinkinase-Inhibitors Lapatinib in der Schwangerschaft ist nur ein Fall bekannt bei dem die Patientin unter Lapatinibtherapie zur Behandlung eines metastasierten Mammakarzinoms ungeplant schwanger wurde¹³⁷. Trotz einer fast elfwöchigen Exposition im 2. und 3. Trimenon zeigten sich keine Schwangerschaftsanomalien, ein gesundes Baby wurde in der 36. SSW entbunden.

Referenz	Her2/neu-Target Agents	n	Trimester der Exposition	Schwangerschaftsanomalien Malformationen	Entbindung	Geburts-gewicht	Neonatale Komplikationen	Follow-Up
Watson et al. 2005 ³⁸	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1,2	Anhydramnion (W 23)	Vaginal, W 37,5	2960g (40. P)	keine	6 Mo: NE
Sekar et al. 2007 ¹⁴	Docetaxel + Trastuzumab	1	2,3	Anhydramnion (W 30), IUWR	Sectio-C, W 36	2230g	keine	NA
Bader et al. 2007 ¹⁶	Trastuzumab + Paclitaxel	1	2	Anhydramnion, IUWR	Sectio-C, W 32	1460g (10. P)	Bakteriämie, transientes NRV, transientes renales Versagen	3 Mo: NE
Fanale et al. 2005 ¹⁷	Trastuzumab + Vinorelbin	1	3	keine	Vaginal, W 34	2270g (20. P)	keine	6 Mo: NE
Warraich et al. 2009 ²⁵	Trastuzumab + Tamoxifen + Goserelin	1	1,2,3	Anhydramnion	NA	NA	schwere pulmonale Hypoplasie, Atelektasen	40 min: Tod
Beale et al. 2009 ²⁶	Trastuzumab + Tamoxifen (+Methadon)	1	Präkonzeption 1,2	Anhydramnion, vorzeitige Ruptur der Eihäute	Sectio-C, W 31 Zwillinge	A:1590g B:1705g	A:NRV, renales Versagen B:transientes NRV	A-3 Mo: Tod durch respiratorisches Versagen
Waterston and Graham 2006 ¹²⁹	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1	keine	Vaginal, NA	NA	keine	NA
Shrim et al. 2007 ³⁰	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1,2	keine	Sectio-C, W 37	2600g (10. P)	keine	2 Mo: NE
Witzel et al. 2008 ³¹	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1,2,3	Oligohydramnion, vaginale Blutung	Sectio-C, W 27	1015g (57. P)	NRV, Capillary Leak Syndrome, nekrotisierende Enterokolitis	21. Woche: Tod durch MOV
Berveiller et al. 2008 ³²	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1	Ektope Schwangerschaft, elektiver Abort	-	-	-	-
Pant et al. 2008 ³³	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1,2,3	Oligohydramnion	NA, W 32	1810g	keine	60 Mo: NE
Weber-Schoendorfer et al. 2008 ³⁴	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1,2	Oligohydramnion, vorzeitige Plazentalösung	Sectio-C, W 27	NA	Verminderte renale Perfusion, NRV	4 Mo: Tod
Azim et al. 2009 ³⁵	Trastuzumab	1	Präkonzeption	keine	Sectio-C, W 39	3550g	keine	14 Mo: NE
Goodyer et al. 2009 ³⁶	Trastuzumab	1	2	keine	Sectio-C, W 29	1220g	NRV	36 Mo: NE
Goodyer et al. 2009 ³⁶	Trastuzumab	1	Präkonzeption 1	2 Gestationssäcke, nur in einem lebenden Fetus	Vaginal, W 39	2940g	keine	24 Mo: NE
Kelly et al. 2006 ³⁷	Lapatinib	1	Präkonzeption 1,2	keine	NA, W 36	2600g (30. P)	keine	18 Mo: NE

IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; Sectio-C: Sectio Caesarea; W: Gestationswoche; P: Perzentile; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; MOV: Multiorganversagen; Mo: Monate; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung

Tabelle 17: Trastuzumab in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie

4 Diskussion

Zur optimalen Behandlung des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit aller beteiligten Disziplinen (Neonatologie, Gynäkologie, Geburtshilfe, Onkologie, Chirurgie, Anästhesie) erforderlich. Die Therapie sollte weitest möglich mit den standardisierten Behandlungsprotokollen übereinstimmen. Modifikationen sollten nur erfolgen, wenn ein Risiko für die fetale Sicherheit angenommen werden muss⁷⁶. Nutzen und Risiken einer Behandlung während der Schwangerschaft müssen mit der betroffenen Patientin diskutiert und gegen eine Abruption oder vorzeitige Entbindung mit postpartaler Behandlung abgewogen werden¹³⁸.

Schwangerschaftsassozierte Mammakarzinome werden häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und bedürfen daher einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie¹³⁹. Nahezu alle Chemotherapeutika, die in der Therapie des Mammakarzinoms verwendet werden, sind plazentagängig und werden als Schwangerschaftskategorie-D Medikamente klassifiziert. Das bedeutet, dass im Rahmen ihrer Anwendung bereits teratogene Effekte beim Menschen auftraten⁴⁷. Ausmaß und Art der schädigenden Effekte für den Fetus hängen dabei vom Zeitpunkt der Applikation (1. vs. 2. und 3. Trimenon) und von der Art des verwendeten Agens ab¹⁵.

Im 1. Trimenon ist das Risiko für spontane Aborte und schwere kongenitale Malformationen durch Chemotherapie am höchsten. Doll et al. sprechen von einem 16%igen Risiko der Entwicklung fetaler Malformationen bei Chemotherapie im 1. Trimenon im Vergleich zu einem 1,3%igen Risiko in der späteren Schwangerschaft¹⁵. In einer Review von 217 schwangeren Patientinnen, die chemotherapeutisch gegen verschiedene Tumorarten behandelt wurden (davon 14 Brustkrebspatientinnen) wurden die meisten Komplikationen bei Therapie im 1. Trimenon beobachtet¹⁴⁰. Im 2. und 3. Trimenon scheinen zytotoxische Agentien das Risiko für teratogene Effekte nicht zu erhöhen. Allerdings werden gehäuft Fälle der IUWR, hämatologischer Zytotoxizität (transiente Leukopenie, Thrombozytopenie oder Anämie) und Frühgeburtlichkeit mit Unreifezeichen wie neonatalem respiratorischem Versagen beobachtet^{68 90 91}.

In der üblichen First-Line-Therapie von Mammakarzinomen werden Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) und Methotrexat, zumeist in Kombination mit Cyclophosphamid

und 5-Fluorouracil, eingesetzt (FAC, AC, FEC, EC, CMF). Neuere Chemotherapeutika in der Mammakarzinomtherapie sind Vinkaalkaloide (Vinorelbin, Vincristin), Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) und Platinsalze (Cisplatin, Carboplatin)⁷⁶. Evidenzbasierende Daten zu möglichen fetalen Auswirkungen sind rar. 62 Publikationen, die ihre Anwendung in 400 Schwangerschaften dokumentieren, wurden im Zuge dieser Review ermittelt und in den Tabellen 5-15 zusammengefasst. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Fallberichte, kleinere Fallserien, Fall-Kontroll-Studien und retrospektive Kohorten-Studien. Die „Cancer and Pregnancy Registry“ veröffentlichte kürzlich die Daten einer der größten derzeit existierenden Serie schwangerer Frauen mit Mammakarzinom. 130 Frauen wurden in ein landesweites Register aufgenommen, der Großteil (99 Patientinnen) wurde prospektiv evaluiert. 104 Frauen waren im 2. und 3. Trimenon ihrer Schwangerschaft systemisch behandelt worden⁶³. Die „German Breast Group“ gründete ein prospektives und retrospektives Register, das zur Zeit 142 Patientinnen mit Mammakarzinomen in der Schwangerschaft führt. Die fetale und neonatale Entwicklung von 91 Kindern nach verschiedenen Chemotherapieregimen in utero wurde 2010 von Loibl et al. auf der European Breast Cancer Conference im Rahmen einer Posterpräsentation vorgestellt⁹³.

Unter den gängigen zytotoxischen Agentien gelten Anthrazykline als die sichersten Chemotherapeutika während der Schwangerschaft⁸. Zu ihrer Anwendung bei Schwangeren existiert zum jetzigen Zeitpunkt die meiste Evidenz.

Doxorubicinapplikationen während der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie wurden in insgesamt 254 Schwangerschaften dokumentiert (Tab.5-7). Fünf Fälle der Therapieapplikation im 1. Trimenon wurden publiziert, zwei der Kinder präsentierten Malformationen und Wachstums- und Entwicklungsdefizite, die der Chemotherapie während der Phase der Organogenese zuzuschreiben sind^{92 77}. Die Cancer and Pregnancy Registry und das MD Anderson Cancer Center in Texas publizierten die derzeit größten Datenerhebungen zu Anthrazyklin basierenden Chemotherapieregimen in der Schwangerschaft nach dem 1. Trimenon^{63 70}. Dabei wurden unter 98 Fällen Doxorubicin basierender Therapie zwei kongenitale Defekte beobachtet (Pylorusstenose, av-Fistel), sowie acht Fälle der IUWR⁶³. Unter 57 Fällen des MD Anderson Cancer Centers, mit FAC-Therapie im 2. und 3. Trimenon, wurden drei Fälle kongenitaler Malformation identifiziert (Down Syndrom, Klumpfuß, kongenitaler vesikoureteraler Reflux)⁷⁰. Die übrigen Publikationen beschrieben insgesamt 99 Schwangerschaften, die, mit Ausnahme eines spontanen Aborts, einer Totgeburt und eines Hydrocephalus^{64 86}, komplikationslos verliefen. Um das

teratogene Potential von Doxorubicin besser einschätzen zu können, verglichen die Experten die Malformationsinzidenz unter Chemotherapieexposition nach der 12. SSW mit den entsprechenden Malformationsfrequenzen in der Gesamtbevölkerung. Sie stellten fest, dass die erhobene Malformationsrate von ca. 3,8% unter Chemotherapie den Populationsstandard nicht überschritt^{63 70}.

Die Verwendung von Epirubicin wurde bei 66 schwangeren Mammakarzinompatientinnen dokumentiert (Tab.9-10). Zwei Einzelfälle der Chemotherapieapplikation im 1. Trimenon resultierten in spontanen Aborten⁹⁰. Die übrigen 59 Patientinnen wurden nach dem 1. Trimenon behandelt, in drei Fällen kam es zu Minor-Fehlbildungen unter Epirubicin basierender Therapie (polyzystische Niere, vesikoureteraler Reflux, Rektalatresie)^{98 83 101}. In Fall einer Totgeburt und eines neonatalen Todes am 8. Lebenstag konnte die Todesursache nicht festgestellt werden⁹⁰. Auch die Administration von Epirubicin nach dem 1. Trimenon erhöhte das Risiko für Malformationen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht. Im Rahmen dieser Review erscheint die Anwendung von Doxorubicin sicherer als die Administration von Epirubicin (Doxorubicin-18 schwerwiegende Komplikationen in 254 Fällen vs. Epirubicin-6 schwerwiegende Komplikationen in 66 Fällen). In präklinischen Studien zeigten Doxorubicin und Epirubicin ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften in der Schwangerschaft, die zu einem limitierten transplazentaren Transfer führten sowie ein ähnliches Toxizitätsprofil. Die transplazentare Passage beider Medikamente wurde in Perfusionsstudien der Plazenta in vitro gemessen. Doxorubicin zeigte einen äußerst geringen und dosisunabhängigen Transfer von nur $2,96\% \pm 0,75\%$ ¹⁴¹, der transplazentare Transfer von Epirubicin war mit $3,66\% \pm 1,07\%$ nur geringfügig höher¹⁴². Das, im Vergleich zu anderen antineoplastischen Agentien, relativ niedrige Transfervolumen hat mehrere Ursachen: Aufgrund eines relativ hohen molekularen Gewichts und einer hohen Hydrophilie ist der transplazentare Übertritt verlangsamt. Zusätzlich sind sowohl Doxorubicin als auch Epirubicin Substrate des P-Glykoproteins (Pgp), eines plazentaren Arzneimitteltransportproteins auf der mütterlichen Seite der plazentaren Blutzirkulation, das eine wichtige Rolle bei der Limitierung des Übertritts schädigender Substanzen aus dem maternalen Kreislauf ins fetale Gewebe spielt. Das geringe Transfervolumen könnte die Seltenheit fetaler Schädigungen und die Sicherheit im klinischen Gebrauch erklären^{143 144}.

Basierend auf diesen Ergebnissen kann man sagen, dass sowohl Doxorubicin als auch Epirubicin ein gewisses Risiko der fetalen Schädigung im 1. Trimenon bergen, ihr Einsatz im 2. und 3. Trimenon dagegen gilt als relativ sicher. Anthrazyklin basierende Regime

sollten daher nach Möglichkeit erst nach der 12. SSW verabreicht werden, um Malformationen zu vermeiden¹⁴⁵. Eine fetale Kardiotoxizität der Anthrazykline als potentieller Langzeiteffekt kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Kinder und Erwachsene unter Anthrazyklintherapie zeigten ein erhöhtes Risiko dosisabhängig kardiale Defekte zu entwickeln¹⁴. In allen bisherigen Publikationen wurde kein Fall fetaler Kardiotoxizität unter Doxorubicin oder Epirubicintherapie dokumentiert, allerdings umfassen die bisherigen Kontrolluntersuchungen keine ausreichend langen Zeiträume, um diese potentielle Langzeitfolge sicher ausschließen zu können¹⁴⁶.

Methotrexat gehört, in Kombination mit Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil (CMF), zu den Standardtherapieregimen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms außerhalb der Schwangerschaft. Dem Antimetaboliten Methotrexat wird unter den Chemotherapeutika das größte teratogene und abortive Potential zugeschrieben⁸. 30 Fälle der Methotrexatapplikation während der Schwangerschaft wurden in Tabelle 10 zusammengefasst. In allen Schwangerschaften, in denen Methotrexat im 1. Trimenon verabreicht wurde, kam es zu schweren Schädigungen der Feten: Vier Fälle des spontanen Aborts^{30 106 91 90}, ein intrauteriner fetaler Tod⁶⁹ und zwei Fälle kongenitaler Malformationen (Inguinalhernie¹⁰⁵, kraniofaziale Defekte und Wachstumsrestriktionen¹⁰⁷) wurden dokumentiert. Bei Methotrexattherapie im 2. und 3. Trimenon verliefen alle dokumentierten Schwangerschaften normal, drei von 22 Feten entwickelten intrauterine Wachstumsrestriktionen^{30 111}. Die Resultate dieser Review bestätigen die Daten anderer Publikationen zur Anwendung von Methotrexat bei schwangerschaftsassozierten Malignomen: Methotrexat wirkt abort-induzierend und seine Verwendung im 1. Trimenon ist mit schweren Fehlbildungen assoziiert. Malformationen, die denen des Amniopterin-Syndroms ähneln (kraniale Dysostose mit verspäteter Ossifikation, Hypertelorismus, Mikrognathie, Ohranomalien), wurden unter der Anwendung von Methotrexat in Dosen über 10mg pro Woche im 1. Trimester beschrieben^{147 148 140}. Methotrexat beinhaltende Regime sind daher im 1. Trimenon streng kontraindiziert. Expositionen im 2. und 3. Trimenon scheinen das Risiko fetaler Malformationen nicht zu erhöhen^{76 88 91 108 110 111}. Dennoch sind zahlreiche Autoren der Meinung, dass Methotrexat, in Anbetracht sichererer Alternativen wie Antrazyklin basierenden Regimen, während der Schwangerschaft ganz vermieden werden sollte¹⁴⁹.

In den vergangenen Jahren wurden Taxane ein wichtiger Bestandteil der adjuvanten Mammakarzinomtherapie. Die Evidenz zu möglichen fetalen Konsequenzen beim

Menschen ist begrenzt. Obwohl sich bei Studien an schwangeren Ratten und Hasen, denen Docetaxel während der Organogenese appliziert wurde, ein embryotoxisches und fetotoxisches Potential zeigte, sind die Ergebnisse ihres klinischen Gebrauchs in den bisherigen Publikationen ermutigend⁴⁷. Einige Fälle der Taxanadministration im Rahmen der Brustkrebstherapie sind in nationalen und internationalen Registern gelistet^{63 73}, die meiste Evidenz entstammt allerdings Fallberichten. 16 Fälle der Docetaxel- und 13 Fälle der Paclitaxeladministration in der Schwangerschaft wurden in den Tabellen 12 und 13 beschrieben. Nur ein Falle der Docetaxeladministration im 1. Trimenon, nach Beendigung der Organogenese, ist bekannt. Das Kind entwickelte sich unauffällig¹¹³ Unter Taxan basierender Therapie im 2. und 3. Trimenon wurden weder spontane Aborte noch intrauterine Todesfälle beobachtet. Nur eine Malformation ist bekannt, die in Folge der Taxanadministration entstanden sein könnte. Es handelt sich um einen Fall der Pylorusstenose bei einem Neugeborenen, das in utero verschiedenen zytotoxischen Agentien ausgesetzt war (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel). Ein Verdachtsfall der Holoprosencephalie in der gleichen Serie wurde nicht bestätigt⁶³. Die Entwicklung eines Hydrocephalus wurde unter AC-Therapie, vor der Applikation von Taxanen, beschrieben⁸⁶. Fälle der Anhydramnionentwicklung sind mit relativer Sicherheit einer gleichzeitigen Trastuzumabadministration zuzuschreiben^{114 116}. Keine weiteren Malformationen wurden beschrieben. Diese Ergebnisse bestätigen die allgemeine Annahme der relativen Sicherheit von Taxanadministrationen nach dem 1. Trimenon.

Docetaxel und Paclitaxel werden großteils durch Cytochrom P450 Isoformen (CYP3A4, CYP2C8, CYP3A4/5) metabolisiert. Diese Enzyme sind bei Feten noch nicht aktiv, daher können sie diese Medikamente nicht metabolisieren und müssten bei einem transplazentaren Transfer äußerst empfindlich auf die toxischen Effekte der Taxane reagieren³⁹. Obwohl, aufgrund ihres geringen molekularen Gewichts und ihrer hohen Lipophilie, ein relativ hoher transplazentarer Transfer anzunehmen wäre, zeigen Taxane ein annehmbares Toxizitätsprofil. Dieser Umstand lässt sich dadurch erklären, dass nur freie Taxanmoleküle die Plazentaschranke überwinden können. Ein Großteil der Moleküle liegt jedoch plasmaproteingebunden vor (Docetaxel >98%, Paclitaxel 92-98%). Die Plasmaproteinbindung ist während der Schwangerschaft zusätzlich gesteigert^{150 151}.

Darüber hinaus ist die Aktivität der maternalen Cytochrom P-450 Isoenzyme im 3. Trimester der Schwangerschaft um 50-100% erhöht, die gesteigerte Metabolisierung der Taxane im mütterlichen Organismus könnte eine kürzere Halbwertszeit und höhere Clearance bedingen. Außerdem sind Docetaxel und Paclitaxel, ähnlich den Anthrazy-

klinen, Substrate des plazentaren Effluxtransporters P-Glykoprotein, das den transplazentaren Transfer der Taxane reduziert und damit eine protektive Funktion für den Fetus einnimmt. Die fetale Medikamentenexposition erhöht sich dramatisch bei Abwesenheit oder pharmakologischer Blockade des plazentaren Pgp¹⁵⁰. Daher wird angenommen, dass Taxane nach dem 1. Trimenon mit geringem Risiko gegeben werden können⁶⁰. Allerdings müssen die Ergebnisse mit Vorsicht behandelt werden, da noch zu wenig empirische Befunde erhoben wurden und methodische Fehler bei der Datensammlung möglich sind⁸. Weitere Datenerhebungen sind notwendig, um die Sicherheit der Taxane in der Schwangerschaft hinreichend zu beweisen und eine Empfehlung für ihren Gebrauch abgeben zu können¹⁵².

Vinkaalkaloiden wird neben dem Anthrazyklin Doxorubicin das geringste teratogene Potential unter den Chemotherapeutika bei Administration nach dem 1. Trimenon zugeschrieben¹⁰³. Zum jetzigen Zeitpunkt sind nur wenige Fälle der Vinkaalkaloidadministration bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen bekannt. 15 Fälle der Vinorelbin und fünf Fälle der Vincristinadministration wurden in den Tabellen 13 und 14 dokumentiert, die Erfahrungen beschränken sich vorrangig auf Fallberichte. Abgesehen von einem Fall des spontanen Aborts im Rahmen einer Kombinationstherapie (Epirubicin, Vincristin und Methotrexat) im 1. Trimenon⁹⁰ kam es zu keinen Schwangerschaftskomplikationen, alle betroffenen Kinder entwickelten sich normal. Weitere Fallberichte ihrer Anwendung beim Menschen, primär in der Therapie des Hodgkin Lymphoms, bestätigen die relative Sicherheit von Vinkaalkaloiden während der Schwangerschaft, obwohl sie in Tierversuchen ein teratogenes Potential zeigten. Dies könnte durch eine geringere Sensitivität des menschlichen Fetus gegenüber den teratogenen Effekten dieser Agentien begründet sein¹⁴¹⁵¹. 29 Fälle der Vincristinadministration im 1. Trimenon zur Therapie des Hodgkin Lymphoms wurden dokumentiert, unter den exponierten Feten entwickelte nur ein Kind Malformationen (Atriumseptumdefekt, Handfehlbildungen¹⁴¹⁵¹. Zur Administration von Vinblastin im Rahmen der Mammakarzinomtherapie konnten keine Publikationen identifiziert werden. Es existieren Beispiele seiner Anwendung in der Schwangerschaft zur Behandlung anderer Arten von Neoplasien, in denen Vinblastin als Monotherapie während der gesamten Schwangerschaft verabreicht wurde, ohne den Fetus zu schädigen¹⁵¹. Das gute Sicherheitsprofil lässt sich durch ihre molekularen Eigenschaften erklären, die denen der Taxane ähneln. Ihr niedriges molekulares Gewicht und ihre starke Lipophilie, die per se den transplazentaren Transfer begünstigen müssten, werden durch ihre hohe

Plasmaproteinbindung (>99%) und ihre Eigenschaft als Substrate des Effluxtransporters P-Glykoprotein in der menschlichen Plazenta ausgeglichen^{151 60 39}. Obwohl die Evidenz zur Anwendung von Vinkaalkaloiden zur Mammakarzinomtherapie in der Schwangerschaft limitiert ist, lassen die derzeitigen Ergebnisse ihre Administration nach dem 1. Trimenon als relativ sicher erscheinen. Weitere Arbeiten bezüglich ihrer fetalen Effekte innerhalb von Therapieregimen zur Behandlung des Mammakarzinoms sind notwendig, um ihre Sicherheit zu bestätigen.

Die Anwendung von Melphalan und Mitoxantron gehört nicht zu den üblichen Therapie-strategien bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Zum jetzigen Zeitpunkt wurden zu ihrer Anwendung in der Schwangerschaft jeweils nur zwei Fälle publiziert^{30 106 90}, die in Tabelle 14 angeführt werden. Aufgrund des schlechten neonatalen Outcomes und der Ermangelung weiterer Evidenz zu diesen Medikamenten kann ihre Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen werden. 5-Fluorouracil wird gewöhnlich nur im Rahmen von Kombinationsregimen verabreicht. Zwei Fälle der 5-Fluorouracilmonotherapie wurden in Tabelle 14 dokumentiert^{118 119}. Ihr häufiger Gebrauch im Rahmen von Kombinationsregimen nach dem 1. Trimenon ohne Provokation fetaler Schädigungen lässt auf ihre relative Sicherheit im 2. und 3. Trimenon schließen.

Jüngste Studien untersuchten die Wirksamkeit von Platinderivaten in der Therapie fortgeschrittener oder therapieresistenter Mammakarzinome. Der Einsatz von Cisplatin, vor allem als First-Line-Therapie, erscheint vielversprechend. Carboplatin zeigte ein besseres Toxizitätsprofil, gleichzeitig allerdings eine geringere antineoplastische Aktivität. Kombinationen mit Taxanen und Vinorelbin sowie Trastuzumab zeigten gute Resultate^{153 154}.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurde noch kein Fall der Cis- oder Carboplatinadministration in der Schwangerschaft zur Mammakarzinomtherapie publiziert. Verfügbare Daten entstammen Fällen der Platinadministration zur Therapie des Karzinoms der Cervix uteri, ovarieller Karzinome und nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome. Cardonick et al. dokumentierten einen Fall des Hörverlusts¹⁴. Eine Review von Mir et al. fasste 54 Publikationen zum Gebrauch von Cis- und Carboplatin in der Schwangerschaft zusammen. Ein Fall der Ventrikulomegalie, ein Mikrophthalmus, Oligo- sowie Anhydramnionentwicklung und einige Fälle der IUWR wurden dokumentiert. Die Autoren halten den Gebrauch von Cis- und Carboplatin nach dem 1. Trimenon zwar für relativ sicher, allerdings zeigte sich, dass Platinderivate die plazentare Barriere in den letzten Wochen der Schwangerschaft

überwinden können. Platinmoleküle wurden im Nabelschnurblut und, in einem Fall, auch im Blut des Neugeborenen nachgewiesen. Potentielle Kurz- und Langzeiteffekte sind zum jetzigen Zeitpunkt noch unbekannt¹⁵⁵. Aufgrund mangelnder Daten muss ihre Anwendung in der Therapie schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome kritisch betrachtet werden.

Ein überdurchschnittlich hoher Anteil der Kinder unter Chemotherapieexposition in utero wurde vor der 37. SSW entbunden und gilt daher als Frühgeburt. Das Gestationsalter muss allerdings teilweise als iatrogen angesehen werden, da einige Patientinnen, die post partum weiterer Therapie (z.B. Radiotherapie) bedurften, elektiv zwischen der 34. und 36. SSW entbunden wurden um die notwendigen therapeutischen Schritte so bald als möglich einleiten zu können. In anderen Fällen wurde eine vorzeitige Entbindung aufgrund suboptimaler fetaler Testungen oder mütterlichen Komplikationen vorgenommen⁶³. Als neonatale Komplikationen wurden hauptsächlich respiratorische Komplikationen, geringes Geburtsgewicht und Zytopenien angegeben. Diese sind zum einen der Unreife der Frühgeborenen und zum anderen der Chemotherapieapplikation in der Spätschwangerschaft, nahe des Geburtstermins, zuzuschreiben. Chemotherapeutika sollten nach der 34. SSW nicht mehr verabreicht werden, um eine spontane Entbindung während der Nadir Periode zu vermeiden und eine Regeneration des Knochenmarks nach der Chemotherapie bedingten Myelosuppression zu ermöglichen. Panzytopenien und postpartalen Infektionen kann dadurch vorgebeugt werden⁹⁰.

Zusammenfassend kann man sagen, dass jede Art von Chemotherapie im 1. Trimenon, aufgrund des Risikos fetaler Schädigung, zu vermeiden ist. Chemotherapie nach der 12. SSW erscheint dagegen sicher, es zeigte sich keine signifikante Häufung von Malformationen, Frühgeburten und Wachstumsrestriktionen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung¹⁵⁶. Sollte der Beginn einer chemotherapeutischen Behandlung nicht ins 2. Trimenon verlegt werden können, sollte ein induzierter Abort mit der Patientin besprochen werden, um durch sofortigen Beginn einer adäquaten antineoplastischen Therapie das mütterliche Leben zu schützen¹⁴⁹. Die meisten neonatalen Komplikationen (transiente Panzytopenie, respiratorische Depression) sind, dank modernster Technologien in der Neugeborenenversorgung, gut beherrschbar. Zu den potentiellen fetalen Langzeiteffekten der Chemotherapie existieren bislang nur wenige Daten. Die theoretischen Risiken beinhalten gonadale Dysfunktionen, beeinträchtigte physische und neurologische Entwicklung sowie

Mutationen der Keimbahn mit Karzinogenese und Teratogenese in der Folgegeneration²⁹. Die zur Zeit umfangreichste Datenerhebung stammt von Aviles und Neri. Sie präsentierten eine Fallserie mit 84 Kindern zwischen 6 und 29 Jahren, deren Mütter während der Schwangerschaft, auf Grund hämatologischer Neoplasien, einer Chemotherapie zugeführt wurden. Das Follow-Up betrug im Mittel 18,7 Jahre. Die Nachkommen zeigten weder physische, noch neurologische oder psychische Anomalien im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zweit-Malignome wurden weder bei den 84 Nachkommen der ersten Generation, noch bei 12 Kindern der zweiten Generation festgestellt¹⁵⁷. Allerdings ist zu bedenken, dass sich die Therapieregime bei hämatologischen Neoplasien und Brustkrebs unterscheiden. Daher können die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne weiteres auf die Mammakarzinomtherapie übertragen werden.

Das Antiöstrogen Tamoxifen zeigt bei Hormonrezeptor positiven Mammakarzinomen eine gute Wirksamkeit und gehört bei prämenopausalen Frauen mit hormonsensiblen Tumoren zur Standardtherapie⁷⁶. In präklinischen Studien zeigte Tamoxifen ein teratogenes Potential, in Versuchen an Mäusen kam es zu neonatalen Defekten des Genitaltraktes⁶⁰. Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen sind limitiert, allerdings wurden auch unter den zehn bisher publizierten Fällen (Tab.16) kongenitale Malformationen beschrieben. Geburtsdefekte wie das Goldenhar-Syndrom (Oculo-auriculo-vertebrale Dysplasie)¹²⁰ Fehlbildungen des weiblichen Genitaltraktes¹²¹ und das Pierre-Robin-Syndrom (Mikrogenie, Glossoptose, Gaumenspalte)¹²³ wurden diagnostiziert. 50 weitere Fälle der Tamoxifenadministration in der Schwangerschaft wurden von der Herstellerfirma AstraZeneca dokumentiert. Zehn der 50 Neugeborenen zeigten neonatalen Defekte¹²⁷. Obwohl Tamoxifen Mammakarzinompatientinnen in mehreren Fällen ohne fetale Komplikationen während der gesamten Schwangerschaft appliziert wurde^{30 104 122 124} und Clark et al. Im Rahmen einer Serie von 85 Frauen unter prophylaktischer Tamoxifenadministration und ungeplanter Schwangerschaft keine einzige Malformation dokumentierten¹²⁸, gilt Tamoxifen während der Schwangerschaft als kontraindiziert. Da eine antihormonelle Behandlung des Mammakarzinoms üblicherweise erst im Anschluss an eine Chemotherapie erfolgt, ist die Therapieinitiation nach der Entbindung eine gute Alternative¹⁴⁹.

Target-Agents gewinnen zunehmend an Bedeutung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper, der gegen den humanen

epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor Her2 gerichtet ist, ist ein effektives Medikament in der Therapie Her2/neu-überexprimierender Mammakarzinome⁷⁶. In der Federal-Drug-Administration wird Trastuzumab, hinsichtlich seiner Risiken in der Schwangerschaft, der Kategorie B zugeordnet. Das bedeutet, dass in Studien an Tieren keine schädigenden Effekte für den Fetus beobachtet wurden. In Primatenmodellen wurde jedoch ein transplazentarer Transfer nachgewiesen¹⁴⁹. Es existieren nur wenige Publikationen zum Gebrauch von Trastuzumab bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen, 15 Fälle wurden in Tabelle 17 zusammengefasst. Es wurden keine Malformationen oder fetale Todesfälle beschrieben, allerdings entwickelten drei Feten ein Oligohydramnion^{131 133 134} und fünf ein Anhydramnion^{38 114 116 125 126}. Unter den betroffenen Kindern kam es neonatal gehäuft zu respiratorischen Komplikationen und Zeichen renalen Versagens, vier Kinder starben post partum^{116 125 126 131 134}.

Aufgrund der Häufigkeit der Oligo- und Anhydramnionbildung unter Trastuzumabtherapie und eines neuerlichen Anstiegs der Amnionflüssigkeit nach Absetzen von des „Target-Agents“^{114 38}, nehmen Experten einen toxisch renalen Effekt von Trastuzumab an. Der Mechanismus der renalen Schädigung ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt, eine Hypothese bezieht sich auf die Rolle der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren im fetalen Gewebe¹³³. Her2/neu und weitere Wachstumsfaktoren werden in der menschlichen Niere während der fetalen Entwicklung vermehrt exprimiert und induzieren DNA-Synthese und mitogene Aktivität in den nephrogenen Zellen. Experimentelle Studien, in denen epidermale Wachstumsfaktoren der fetalen Niere geblockt wurden, zeigten eine Verminderung der nephrogenen Zellproliferation. Ein ähnlicher Effekt könnte durch Her2/neu Blockaden mit Trastuzumab erfolgen¹¹⁶. Her2 spielt außerdem in der fetalen myokardialen und neuralen Entwicklung eine Rolle. Obwohl bis heute noch kein Fall myokardialer oder neuronaler Defekte bei Feten dokumentiert wurden, ist ein potentielles Risiko in Ermangelung ausreichender Daten nicht auszuschließen¹³³. In Anbetracht dieser Ergebnisse wird empfohlen, Trastuzumab nicht während der Schwangerschaft zu applizieren. Metastasierende, Her2/neu positive, Mammakarzinome haben eine sehr schlechte Prognose. Sollte daher, im Rahmen eines multidisziplinären Konsils, die Entscheidung zur Target-Therapie während der Schwangerschaft gefällt werden, muss ein genaues Monitoring der Amnionflüssigkeit, des fetalen Wachstums und der fetalen Nierenfunktion erfolgen¹³⁰. Zur Anwendung von Lapatinib, eines Tyrosinkinase-Inhibitors, ist derzeit nur ein Fall bekannt. Die Mammakarzinompatientin wurde unter Therapie ungeplant schwanger. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos und das Kind entwickelte sich normal¹³⁷, aller-

dings ist auf Grund der fehlenden Evidenz der Gebrauch von Lapatinib in der Schwangerschaft zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu empfehlen.

Zum Gebrauch von Bevacizumab, eines Angiogenese-Inhibitors, in der Schwangerschaft zur Therapie des Mammakarzinoms sind keine Publikationen bekannt. Basierend auf den Erfahrungen mit Thalidomid, eines weiteren anti-Angiogenese-Faktors, in der Frühschwangerschaft ist von seinem Gebrauch jedoch abzuraten¹³⁰.

Zu lokalen Therapiemöglichkeiten des Mammakarzinoms und deren potentiellen fetalen Konsequenzen existieren mehr evidenzbasierende Daten als zur systemischen Mammakarzinomtherapie in der Schwangerschaft.

Brustchirurgie kann während der gesamten Schwangerschaft mit relativ geringem Risiko für den Fetus durchgeführt werden und ist die Therapie der Wahl in der definitiven Behandlung operabler Mammakarzinome. Es ist ratsam, Operationen erst nach Beendigung der 12. Gestationswoche durchzuführen, da das Risiko eines spontanen Aborts im 1. Trimenon am größten ist. Während des Eingriffs sollte ein genaues Monitoring des Fetus durchgeführt werden^{158 159}.

In den meisten publizierten Fällen wurde eine modifizierte radikale Mastektomie (Mastektomie mit axillärer Lymphknotendissektion) angewendet, hauptsächlich, weil dadurch die Notwendigkeit einer post-operativen Radiatio der Brust während der Schwangerschaft entfällt oder das fortgeschrittene Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose ein radikales Vorgehen verlangte¹⁶⁰. Brusterhaltende Verfahren (BET, Lumpektomie oder Quadrantektomie mit axillärer Lymphknotendissektion) können bei Tumordiagnosen in der Spätschwangerschaft erwogen werden. Die, zur Komplettierung der lokalen Therapie notwendige, post-operative Radiatio muss, aufgrund der fetalen Risiken, allerdings post partum erfolgen. Eine BET kann auch bei früh diagnostizierten Tumoren erfolgen, wenn ihr fortgeschrittenes Stadium eine neoadjuvante Chemotherapie erfordert und somit Operation und anschließende Radiatio verzögert werden¹⁶¹. Die postoperative Bestrahlung der Brust muss innerhalb von 12 Wochen nach der Operation begonnen werden, da jede Therapieverzögerung die Wahrscheinlichkeit für spätere Metastasen um eine Rate von 0,028-0,057% pro Tag erhöht³⁷. Kuerer et al verglichen das krankheitsfreies Überleben und die Gesamtüberlebensraten bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen im Stadium I und II nach BET und radikaler Mastektomie und fanden keine signifikanten Unterschiede¹⁶².

Genaueres Kenntnis des Lymphknotenstatus ist notwendig, um ein korrektes Staging und eine angemessene Therapie zu gewährleisten. Die Biopsierung des Sentinel Lymphknotens bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend evaluiert. Die fetale Strahlendosis durch die Verwendung des radioaktiven Isotops Technetium-99 ist mit maximal 4,3 mGy gering und gilt als ungefährlich für den Fetus¹⁶⁰. Allerdings wird der Einsatz von Lymphazurin (Isosulfan Blau) bei schwangeren Patientinnen nicht empfohlen. Der Farbstoff wurde mit anaphylaktischen Reaktionen assoziiert, die den Fetus schädigen können und zeigte sich in Versuchen an Ratten teratogen. Da die Sensitivität des „Sentinel Node Mappings“ bei alleiniger Anwendung des Radiokolloids reduziert ist, müssen bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus Effektivität und Risiko abgewogen werden⁶⁰. Nach Meinung vieler Experten sollte die axilläre Lymphknotendissektion daher weiter als Goldstandard des chirurgischen Stagings betrachtet werden³⁷.

Die Radiatio des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft wird kontrovers diskutiert. Bestrahlung der maternalen Brust führt zu einer fetalen Strahlenexposition, die sowohl von der applizierten Strahlendosis als auch vom Gestationsalter des Feten abhängig ist. Standarddosen von 50 Gy werden im Rahmen der Radiatio von Brust- oder Thoraxwand verabreicht. In den ersten Wochen der Schwangerschaft entspricht die fetale Strahlendosis 0,05-0,15% der anfallenden Gesamtdosis, dies entspräche einer fetalen Strahlendosis von 50-150 mGy. Gegen Ende der Schwangerschaft liegt der Fetus, aufgrund des fetalen Wachstums und des zunehmenden Uterushochstands, näher am Strahlenfeld, die fetale Dosis kann bei gleicher Behandlung bis zu 2 Gy erreichen⁴⁷. Es liegen einzelne Berichte über eine Radiatio der Brust während der Schwangerschaft unter abdomineller Abschirmung vor, die ein normales fetales Outcome beschreiben. Einige Autoren vertreten daher die Meinung, dass eine radiotherapeutische Behandlung des Mammakarzinoms während der Schwangerschaft unter adäquater Abschirmung des Fetus möglich sei⁹⁵. In der Mehrheit der Publikationen gilt die Radiatio der Brust während der Schwangerschaft allerdings als kontraindiziert^{159 60}.

5 Schlussfolgerung

Die Behandlung des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft ist äußerst komplex. Tumore im Stadium I sind üblicherweise eine chirurgische Indikation, fortgeschrittenere Mammakarzinome im Stadium II-IV erfordern ein multimodales Management. Die Behandlungsplanung muss dabei unter Beachtung potentieller fetaler Risiken erfolgen⁷⁶. Schwangere Mammakarzinompatientinnen können nach dem 1. Trimenon mit einer anthrazyklinbasierenden Chemotherapie wie FA(E)C mit minimalem Risiko für den Feten behandelt werden. Unter den derzeit bekannten chemotherapeutischen Agentien wird den Anthrazyklinen das beste Sicherheitsprofil zugeschrieben. Die Therapie des Mammakarzinoms macht rasche Fortschritte, neue Medikamente werden auf den Markt gebracht, bevor ausreichend Informationen zu ihrer Sicherheit in in der Schwangerschaft gesammelt werden können. Neue Agentien wie Taxane, Vinkaalkaloide oder Platinsalze zeigten in den bisher veröffentlichten Arbeiten ein vielversprechendes Sicherheitsprofil. Dennoch kann ihre routinemäßige Anwendung in der Schwangerschaft zum jetzigen Zeitpunkt, aufgrund der limitierten Daten, nicht empfohlen werden.

Bezüglich der Langzeiteffekte der chemotherapeutischen Agentien lassen sich noch keine sicheren Aussagen treffen, die derzeitige Evidenz lässt allerdings hoffen, dass langfristig keine Schädigungen des Fetus zu befürchten sind. Operative Eingriffe können während der Schwangerschaft in nahezu gleichem Umfang ausgeführt werden wie bei nicht schwangeren Patientinnen, ohne den Fetus zu gefährden. Radiotherapie, Anti-hormonelle Therapie sowie der Einsatz von Target-Agents sollte auf die post partum Periode verschoben werden^{163 138}. Es gibt keine Evidenz, dass der therapeutische Schwangerschaftsabbruch die Prognose von Brustkrebspatientinnen verbessert. Allerdings sollte die Schwangerschafts-termination in Erwägung gezogen werden, wenn das mütterliche Leben durch Aufschub der antineoplastischen Therapie, zum Schutz der fetalen Gesundheit, gefährdet ist^{161 164}. Die Behandlung sollte, weitestmöglich, den üblichen Therapieprotokollen entsprechen, um die bestmögliche Therapie der Mutter zu garantieren, auch wenn teilweise Modifikationen zum fetalen Schutz notwendig sind. Die endgültige Therapieentscheidung muss individuell, unter Miteinbeziehung der Patientin und ihrer Familie, durch ein Team aus Experten aller beteiligter Disziplinen getroffen werden.

Die Erfahrungen zur systemischen Therapie schwangerschaftsassoziierter Mammakar-

zinome, auf denen die Therapieentscheidungen letztendlich beruhen, sind limitiert. Sie beschränken sich primär auf Fallberichte, Fall-Kontroll-Studien und retrospektive Kohorten. Die Patientenpopulationen und Therapieregime sind oftmals heterogen und die Follow-Up Untersuchungen kurz und unsystematisch. Fehler in der Datensammlung und bei der Auswertung von Studien müssen zusätzlich berücksichtigt werden. Daher sind prospektive Datenerhebungen wie jene der „German Breast Group“ oder der „Cancer and Pregnancy Registry“ von entscheidender Bedeutung um valide und umfassende Informationen zu den Kurz und Langzeiteffekten der Chemotherapie zu gewinnen. Sie müssen fortgeführt und weiter ausgebaut werden um, basierend auf den gewonnenen Daten, das Management schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome weiter verbessern zu können, und so das Risiko einer fetalen Schädigung im Rahmen der Mammakarzinomtherapie weiter zu senken^{138 165 91}.

6 Literaturverzeichnis

1. Antonelli N, Dotters D, Katz V, Kuller J. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstetrical & gynecological survey*. 1996;51(2):125-34.
2. Pavlidis N. Cancer and Pregnancy. *Annals of Oncology*. 2000;11(3suppl):247-254.
3. Chalas E, Valea F. Malignancies Diagnosed in Pregnancy. *Primary Care Update for OB/GYNS*. 1996;3(2):69-74.
4. Löhrs B, Lenhard M, Himsl I, Bauernfeind I. Krebs und Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*. 2007;40(2):85-91.
5. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(4):302-12.
6. Max M, Klamer T. Pregnancy and breast cancer. *Southern medical journal*. 1983;76(9):1088-90.
7. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore. *European journal of Cancer*. 2006;42(2):126-140.
8. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra H, Pavlidis N. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010;21(5):v266-v273.
9. Oduncu F, Kimmig R, Hepp H, Emmerich B. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2003;129(3):133-46.
10. Donegan W. Cancer and pregnancy. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1983;33(4):194-214.
11. Mayr N, Wen B, Saw C. Radiation therapy during pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1998;25(2):301-21.
12. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Human Reproduction Update*. 2001;7(4):384.
13. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert review of anticancer therapy*. 2004;4(5):889-902.
14. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *The lancet oncology*. 2004;5(5):283-91.
15. Doll D, Ringenberg Q, Yarbo J. Antineoplastic agents and pregnancy. *Seminars in oncology*. 1989;16(5):337-46.
16. Lishner M, Koren G. Cancer chemotherapy during pregnancy. Consortium of cancer in pregnancy evidence. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. 2001;47:41-2.

17. Zeimet A, Frank A, Wiesbauer P, Schwarzl S. *Systemische Malignomtherapie in der gynäkologischen Onkologie ein Leitfaden für Ärzte und Pflegepersonen*. Wien: Springer; 2007.
18. Azim H, Peccatori F, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(2):101-9.
19. Popp H, Spiekermann K, Wollenberg A, et al. Hematologic neoplasias and solid tumors in pregnancy. Part 1: diagnosis and principal treatment options. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2009;134(7):311-5.
20. Sadler T. *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003.
21. Moran B, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *The lancet oncology*. 2007;8(6):536-44.
22. Kal H, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *The lancet oncology*. 2005;6(5):328-33.
23. Pavlidis N. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The oncologist*. 2002;7(4):279-87.
24. Doyle S, Messiou C, Rutherford J, Dineen R. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. *Clinical radiology*. 2009;64(9):857.
25. Kal H, Struikmans H. Pregnancy and medical irradiation; summary and conclusions from the International Commission on Radiological Protection. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2002;146(7):299-303.
26. Doll D, Ringenberg Q, Yarbo J. Management of cancer during pregnancy. *Archives of internal medicine*. 1988;148(9):2058-64.
27. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer treatment reviews*. 2001;27(1):1-7.
28. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. Fetal Dose Evaluation During Breast Cancer Radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;40(4):995.
29. Gwyn K. Children Exposed to Chemotherapy In Utero. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2005;(34):69-71.
30. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Archives of internal medicine*. 1992;152(3):573-6.
31. 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. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(4):683-9.

32. Avilés A, Neri N, Nambo M. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Annals of Oncology*. 2006;17(2):286-288.

33. Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(2):511-2.

34. Turchi J, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer*. 1988;61(3):435-40.

35. Ring A, Smith I, Ellis P. Breast cancer and pregnancy. *Annals of Oncology*. 2005;16(12):1855-1860.

36. Taskin O, Gokdeniz R, Atmaca R, Burak F. Normal pregnancy outcome after inadvertent exposure to long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist in early pregnancy: Case report. *HUMAN REPRODUCTION*. 1999;14(5):1368-1371.

37. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;108(3):333-338.

38. Watson W. Herceptin (Trastuzumab) Therapy During Pregnancy: Association With Reversible Anhydramnios. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(3):642.

39. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of Oncology*. 2008;19(4):607-613.

40. Popp H, Spiekermann K, Wollenberg A. Hematologic neoplasias and solid tumors in pregnancy. Part 2: Specific treatment. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2009;134(8):361-4.

41. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progrès dans les recherches sur le cancer*. 2008;178:183-94.

42. Puckridge P, Saunders C, Ives A, Semmens J. Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma. *ANZ journal of surgery*. 2003;73(7):500-3.

43. Woo J, Yu T, Hurd T. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*. 2003;138(1):91-8;.

44. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet*. 1998;352(9137):1359-60.

45. Shen T, Vortmeyer A, Zhuang Z, Tavassoli F. High Frequency of Allelic Loss of BRCA2 Gene in Pregnancy-Associated Breast Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(19):1686.

46. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet*. 1999;354(9193):1846-50.
47. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, et al. Breast cancer during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2009;147(1):9-14.
48. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer treatment reviews*. 2005;31(6):439-47.
49. Elledge R, Ciocca D, Langone G, McGuire W. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*. 1993;71(8):2499-506.
50. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer and pregnancy. *Archives of surgery*. 1985;120(11):1221-4.
51. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 1992;83(11):1143-9.
52. Middleton L, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98(5):1055-60.
53. Maru D, Middleton L, Wang S, et al. HER-2 neu and p53 overexpression as biomarkers of breast carcinoma in women age 30 years and younger. *Cancer*. 2005;103(5):900.
54. Agrawal G, Chen J, Baick C, et al. Pathological Complete Response in Triple Negative Poorly Differentiated Invasive Ductal Breast Carcinoma Detected During Pregnancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2618.
55. Nettleton J, Long J, Kuban D, et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstetrics and gynecology*. 1996;87(3):414-8.
56. Collins J, Liao S, Wile A. Surgical Management of Breast Masses in Pregnant Women. *Journal of reproductive medicine*. 1995;40(11):785.
57. Semine A, Cronin C. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Sexuality, Reproduction & Menopause*. 2006;4(2):60-65.
58. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 1997;72(5):720-7.
59. Anderson B, Petrek J, Byrd D, et al. Pregnancy Influences Breast Cancer Stage at Diagnosis in Women 30 Years of Age and Younger. *ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY*. 1996;3(2):204-211.

60. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106(2):237.
61. De Carolis S, Grimolizzi F, Garofalo S, et al. Cancer in Pregnancy: Results of a Series of 32 Patients. *Anticancer research*. 2006;26(3B):2413-2418.
62. Kuerer H, Gwyn K, Ames F, Theriault R. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 2002;131(1):0108-0110.
63. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast Cancer During Pregnancy: Maternal and Fetal Outcomes. *The cancer journal*. 2010;16(1):76.
64. Healy C, Dijkstra B, Kelly L, et al. Pregnancy-associated breast cancer. *Irish medical journal*. 2002;95(2):51-2,
65. Peters B, Bray J, Masidonski P, Mahon S. Issues surrounding adjuvant chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Oncology nursing forum*. 2001;28(4):639-42.
66. Kerr J. Neonatal Effects of Breast Cancer Chemotherapy Administered During Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2005;25(3):438.
67. Skrablin S, Banovic V, Matkovic V. Adriamycin and cyclophosphamide chemotherapy in advanced breast cancer in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;133(2):251-2.
68. Berry D, Theriault R, Holmes F, et al. Management of Breast Cancer During Pregnancy Using a Standardized Protocol. *Obstetrical & gynecological survey*. 1999;54(10):620.
69. Peres R, Sanseverino M, Guimaraes J, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas*. 2001;34:1551-1560.
70. Hahn K, Johnson P, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(6):1219.
71. Morris P, King F, Kennedy M. Cytotoxic chemotherapy for pregnancy-associated breast cancer: single institution case series. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2009;15(4):241-247.
72. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *European journal of surgical oncology*. 2005;31(3):232-236.
73. Garcia-Manero M, Royo M, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *European journal of surgical oncology*. 2009;35(2):215.
74. Jameel A, Jamil S. Safety of cytotoxic chemotherapy during pregnancy. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2007;57(9):449-52.

75. Wong A, Lim E, Robless P, et al. A pregnant lady with aggressive breast cancer. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2007;36(6):448-9.
76. Schotte K, Cocquyt V, Van den Broecke R, et al. Breast cancer during pregnancy: cases and review of treatment and prognosis. *Acta clinica Belgica*. 2000;55(2):102-9.
77. Paskulin G, Gazzola Zen P, de Camargo Pinto L, et al. Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. 2005;73(9):634.
78. Dreicer R, Love R. High total dose 5-fluorouracil treatment during pregnancy. *Wisconsin medical journal*. 1991;90(10):582-3.
79. Diamond J, Finlayson C, Thienelt C, et al. Early-stage BRCA2-linked breast cancer diagnosed in the first trimester of pregnancy associated with a hypercoagulable state. *Oncology*. 2009;23(9):784-91.
80. Meyer-Wittkopf M, Barth H, Emons G, Schmidt S. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(1):62-6.
81. Barni S, Ardizzoia A, Zanetta G, et al. Weekly doxorubicin chemotherapy for breast cancer in pregnancy. A case report. *Tumori*. 1992;78(5):349-50.
82. Mathelin C, Annane K, Dufour P, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. 2005;123(2):260-262.
83. Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhirsch A. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *The lancet oncology*. 2004;5(7):398.
84. Peretz B, Peretz T. The effect of chemotherapy in pregnant women on the teeth of offspring. *Pediatric dentistry*. 2003;25(6):601-4.
85. Nieto Y, Santisteban M, Aramendia J, et al. Docetaxel Administered During Pregnancy for Inflammatory Breast Carcinoma. *Clinical Breast Cancer*. 2006;6(6):533-534.
86. Potluri V, Lewis D, Burton G. Chemotherapy with Taxanes in Breast Cancer During Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Clinical Breast Cancer*. 2006;7(2):167-170.
87. Lycette J, Dul C, Munar M, et al. Effect of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Paclitaxel: A Case Report. *Clinical Breast Cancer*. 2006;7(4):342-344.
88. Willemse P, van der Sijde R, Sleijfer D. Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy. *Gynecologic oncology*. 1990;36(2):281-4.
89. Tobias J, Bloom H. Doxorubicin in pregnancy. *Lancet*. 1980;1(8171):776.

90. Giacalone P, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for Breast Carcinoma During Pregnancy: A French National Survey. *Cancer*. 1999;86:2266-72.
91. Ring A, Smith I, Jones A, et al. Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy: An 18-Year Experience From Five London Teaching Hospitals. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4192.
92. Murray C, Reichert J, Anderson J, Twigg L. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. A case report. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984;252(18):2607-8.
93. Loibl S, Bontenbal M, Ring A, et al. Breast cancer during pregnancy a prospective and retrospective European registry (GBG-20 BIG02-03). *EJC Supplements*. 2010;8(3):205.
94. Eedarapalli P, Biswas N, Coleman M. Epirubicin for breast cancer during pregnancy: a case report. *The Journal of reproductive medicine*. 2007;52(8):730-2.
95. Sharma J, Pushparaj M, Kumar S, et al. Successful pregnancy outcome with 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide chemotherapy, and hemostatic radiotherapy with abdominal shielding for metastatic invasive intraductal breast carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009;279(3):415-417.
96. Bodner-Adler B, Bodner K, Zeisler H. Breast Cancer Diagnosed during Pregnancy. *Anticancer research*. 2007;27(3B):1705-1708.
97. Ginopoulos P, Michail G, Kourounis G. Pregnancy associated breast cancer: A case report. *European journal of gynaecological oncology*. 2004;25(2):261.
98. Peccatori F, Azim H, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009;115(3):591-594.
99. Müller T, Hofmann J, Steck T. Eclampsia after polychemotherapy for nodal-positive breast cancer during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1996;67(2):197-8.
100. Matsunoki A, Yoshino H, Takayanagi T, et al. Breast Cancer During Pregnancy-A Case Report. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*. 2008;35(6):991-994.
101. Halaska M, Pentheroudakis G, Strnad P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *The breast journal*. 2009;15(5):461-7.
102. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. Chemotherapy with Epirubicin and Paclitaxel for Breast Cancer during Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer research*. 2003;23(6):5225.
103. Cuvier C, Espie M, Extra J, Marty M. Vinorelbine in pregnancy. *European journal of cancer*. 1997;33(1):168-9.

104. Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecologic Oncology*. 2004;95(1):252-255.
105. Giannakopoulou C, Manoura A, Hatzidaki E, et al. Multimodal cancer chemotherapy during the first and second trimester of pregnancy: a case report. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2000;91(1):95-7.
106. Mulvihill J, McKeen E, Rosner F, Zarrabi M. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer*. 1987;60(5):1143-50.
107. Bawle E, Conard J, Weiss L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology*. 1998;57(2):51-5.
108. Greene F. Gestational breast cancer: a ten-year experience. *Southern medical journal*. 1988;81(12):1509-11.
109. McEwan A. Cancer in pregnancy. *Current Obstetrics and Gynaecology*. 2005;15(6):402-408.
110. Donnenfeld A, Pastuszak A, Noah J, et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology*. 1994;49(2):79-81.
111. Kahlert S, Bauernfeind I, Strauss A, Untch M. Breast cancer treatment during pregnancy - experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 2004;126(3):159-66.
112. Gainford M, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2006;18(2):159.
113. De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *European Journal of Cancer Care*. 2000;9(4):235-237.
114. Sekar R, Stone P. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(2):507-10.
115. Gonzalez-Angulo A, Walters R, Carpenter R, et al. Paclitaxel Chemotherapy in a Pregnant Patient with Bilateral Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2004;5(4):317-319.
116. Bader A, Schlembach D, Tamussino K, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *The lancet oncology*. 2007;8(1):79.
117. Fanale M, Uyei A, Theriault R, et al. Treatment of Metastatic Breast Cancer with Trastuzumab and Vinorelbine During Pregnancy. *Clinical Breast Cancer*. 2005;6(4):354-356.
118. Stephens J, Golbus M, Miller T, et al. Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;137(6):747-9.

119. Stadler H, Knowles J. Fluorouracil in pregnancy: effect on the neonate. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1971;217(2):214-5.
120. Cullins S, Pridjian G, Sutherland C. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994;271(24):1905-6.
121. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg A. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*. 1997;350(9072):183.
122. Oksüzoglu B, Güler N. An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. 2002;104(1):79.
123. Berger J, Clericuzio C. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *American journal of medical genetics. Part A*. 2008;146A(16):2141-4.
124. Isaacs R, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as Systemic Treatment of Advanced Breast Cancer during Pregnancy-Case Report and Literature Review. *Gynecologic Oncology*. 2001;80(3):405-408.
125. Warraich Q, Smith N. Herceptin therapy in pregnancy: Continuation of pregnancy in the presence of anhydramnios. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;29(2):147-148.
126. Beale J, Tuohy J, McDowell S. Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(1):e13-4.
127. Barthelmes L, Gateley C. Tamoxifen and pregnancy. *BREAST -EDINBURGH-*. 2004;13(6):446-451.
128. Clark S. Prophylactic tamoxifen. *The Lancet*. 1993;342(8864):168.
129. Waterston A, Graham J. Effect of Adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(2):321.
130. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy-Case report and updated literature review. *Reproductive toxicology-New York*. 2007;23(4):611-613.
131. Witzel I, Müller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology ESMO*. 2008;19(1):191-2.
132. Berveiller P, Mir O, Sauvanet E, et al. Ectopic pregnancy in a breast cancer patient receiving trastuzumab. *Reproductive toxicology-New York*. 2008;25(2):286-288.

133. Pant S, Landon M, Blumenfeld M, et al. Treatment of Breast Cancer With Trastuzumab During Pregnancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1567.
134. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Trastuzumab exposure during pregnancy. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*. 2008;25(3):390-1;.
135. Azim H, Peccatori F, Liptrott S, et al. Breast cancer and pregnancy: How safe is trastuzumab? *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009;6(6):367-370.
136. Goodyer M, Ismail JR, O'Reilly SP, et al. Safety of trastuzumab (Herceptin) during pregnancy: two case reports. *Cases journal*. 2009;2:9329.
137. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a Healthy Baby After First-Trimester Maternal Exposure to Lapatinib. *Clinical Breast Cancer*. 2006;7(4):339-341.
138. Loibl S. Adjuvant therapy in patients with breast cancer during pregnancy. *Cancer treatment and research*. 2009;151:317-28.
139. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(3):781-7.
140. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic Therapy and Pregnancy. *Pharmacology & therapeutics*. 1997;74(2):207.
141. Grohard P, Akbaraly JP, Saux M, et al. Transplacental passage of doxorubicin. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 1989;18(5):595-600.
142. Gaillard B, Leng J, Grellet J, et al. Transplacental passage of epirubicin. *JOURNAL DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION*. 1995;24(1):63.
143. Mir O, Berveiller P, Rouzier R, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology ESMO*. 2008;19(10):1814-5.
144. Vähäkangas K, Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental barrier. *British journal of pharmacology*. 2009;158(3):665-78.
145. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Annals of Oncology*. 2004;15(1):146-150.
146. Azim H, Peccatori F, Scarfone G, et al. Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy. *Annals of Oncology*. 2008;19(8):1511-1512.
147. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*. 1993;47(6):533-9.
148. Pereg D, Lishner M. Maternal and fetal effects of systemic therapy in the pregnant woman with cancer. *Recent results in cancer research*. 2008;178:21-38.

149. Loibl S. New Therapeutic Options for Breast Cancer during Pregnancy. *Breast Care*. 2008;3(3):171-176.
150. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology ESMO*. 2010;21(2):425-6.
151. Wiebe V, Sipila P. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Critical reviews in oncology hematology*. 1994;16(2):75-112.
152. Kelly H, Collichio FA, Dees EC. Concomitant pregnancy and breast cancer: options for systemic therapy. *Breast disease*. 2005;23:95-101.
153. Martín M. Platinum compounds in the treatment of advanced breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2001;2(3):190-208;.
154. Smith I, Talbot DC. Cisplatin and its analogues in the treatment of advanced breast cancer: a review. *British journal of cancer*. 1992;65(6):787-93.
155. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer*. 2008;113(11):3069-74.
156. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal Outcomes of a Pregnancy Complicated by Cancer, Including Neonatal Follow-Up After in Utero Exposure to Chemotherapy: Results of an International Registry. *American journal of clinical oncology*. 2010;33(3):221-228.
157. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clinical lymphoma*. 2001;2(3):173-7.
158. Duncan P, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology*. 1986;64(6):790-4.
159. Litton J, Theriault R, Gonzalez-Angulo A. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Women's Health*. 2009;5(3):243-249.
160. Keleher A, Theriault R, Gwyn K. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(1):54-64.
161. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Current Treatment Options in Oncology*. 2000;1(3):239-243.
162. Kuerer H, Cunningham JD, Brower ST, Tartter P. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surgical oncology*. 1997;6(2):93-8.
163. Lenhard M, Bauernfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Critical reviews in oncology hematology*. 2008;67(3):196-203.

164. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *European journal of surgical oncology*. 2008;34(8):837.
165. Partridge A, Garber JE. Long-Term Outcomes of Children Exposed to Antineoplastic Agents In Utero. *Seminars in oncology*. 2000;27(6):712.