

Diplomarbeit

Brustkrebs in der Schwangerschaft

eingereicht von

Elisabeth Dunst

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

des LKH Graz

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch

OA Dr. Christoph Benedicic

Graz, 01.04.2018

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 01.04.2018

Elisabeth Dunst eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den beteiligten Personen bedanken, die mich im Rahmen dieser Diplomarbeit begleitet haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank meinen Betreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch und OA Dr. Christoph Benedicic, welche mir stets zur Seite standen und mich während der gesamten Diplomarbeit unterstützt haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite standen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, vor allem meiner Mutter, bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten.

Zusammenfassung

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Schwangerschaftsoutcome und den Therapiemöglichkeiten von schwangeren Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind. Brustkrebs in der Schwangerschaft ist schwerer zu diagnostizieren als bei Nichtschwangeren. Aus diesem Grund verzögert sich die Diagnose und die Patientinnen haben häufiger fortgeschrittene Tumorstadien als gleichaltrige nichtschwangere Frauen. Die Abklärung bei einem verdächtigen Befund der Brust sollte mittels Ultraschall und einer Core-Nadel-Biopsie erfolgen. Bei unklarem Befund kann gegebenenfalls zusätzlich eine Mammographie und/oder eine MRT durchgeführt werden.

Die notwendige Therapie sollte grundsätzlich nach den gleichen Standards wie bei nichtschwangeren Patientinnen erfolgen, jedoch mit besonderer Berücksichtigung auf die fetale Sicherheit. Eine Operation, sowie eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie kann während der gesamten Schwangerschaft durchgeführt werden. Eine Chemotherapie ist ab dem zweiten Trimester bis zur 35. Schwangerschaftswoche möglich. Eine Radiotherapie sollte im Regelfall erst postpartal erfolgen. Bei dringender Indikation kann sie unter Umständen vom ersten bis zur Mitte des zweiten Trimesters durchgeführt werden. Eine HER2- und eine Antihormon-Therapie sowie verschiedene Biologicals sind erst nach der Geburt indiziert.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass Frauen mit schwangerschaftsassoziertem Brustkrebs vorzeitig gebären. Eine Frühgeburtlichkeit hat jedoch negative Auswirkungen auf das Kind und sollte deshalb vermieden werden. Eine therapeutische Intervention während der Schwangerschaft kann helfen eine vorzeitige iatrogene Beendigung der Schwangerschaft zu verhindern.

Methoden Insgesamt wurden Daten von 19 Frauen gesammelt, bei denen eine Schwangerschaft im Zusammenhang mit einem Mammakarzinom stand. Zusätzlich wurden die gesammelten Daten zur Durchführung großer multizentrischer Studien, in die Datenbank des International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy eingetragen.

Ergebnisse Die erhobenen Daten wurden zwischen zwei internen Gruppen und mit der hierzu aktuellen Literatur verglichen. Das durchschnittliche Geburtsalter der Kinder, welche einer intrauterinen Chemotherapie ausgesetzt waren, lag bei 34+5 SSW. Dem gegenüber hatten Kinder ohne Exposition einer intrauterinen Chemotherapie ein durchschnittliches Geburtsalter von 39+0 SSW. In diesen Fällen erhielten, mit einer Ausnahme, alle Frauen Ihre Karzinomdiagnose erst nach der Geburt. Die Frauen, bei denen während der Schwangerschaft ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, haben ihre Kinder vorzeitig geboren. Bei der Hälfte dieser Frauen wurde die Geburt eingeleitet und bei der anderen Hälfte wurde ein elektiver Kaiserschnitt durchgeführt. Die Neugeborenen mit Chemotherapie-Exposition waren im Durchschnitt kleiner, sie hatten jedoch kein geringeres Geburtsgewicht als nichtexponierte Neugeborene. Ein Follow-up der Mütter ergab, dass zum aktuellen Zeitpunkt fünf Patientinnen an der Krebserkrankung verstorben sind. Bei dreizehn Patientinnen gibt es derzeit keinen Hinweis auf ein Rezidiv, wobei fünf noch unter laufender Ersttherapie sind und acht keine Therapie mehr benötigen. Eine Patientin zeigte einen progressiven Krankheitsverlauf, sie lehnte jedoch eine weitere Therapie ab.

Diskussion Alle Patientinnen wurden während der Schwangerschaft nach den aktuellen Standards therapiert. Die hohe Rate an Frühgeburtlichkeit bei schwangeren Frauen mit Brustkrebs ist iatrogen verursacht. Das Outcome der therapieexponierten Kinder sollte besser dokumentiert werden, hierzu waren leider kaum Daten vorhanden. Ein Follow-up der Kinder würde wichtige Daten liefern um eine optimale Therapie für Mutter und Kind zu erzielen.

Abstract

Purpose This thesis is about the pregnancy outcome and therapy options of pregnant women who were diagnosed with breast cancer. Diagnosing breast cancer during pregnancy is more difficult than in non-pregnant women. Therefore, pregnant women are being diagnosed later and they usually have more advanced cancer stages than non-pregnant women of the same age. Medical clarification of suspicious breast findings should be performed with ultrasound and core-needle biopsies. In the case of unclear findings, additional mammography or MRI scans could also be performed where applicable. The therapy should generally be done with the same standards as in non-pregnant women, though special caution is needed for guaranteeing fetal safety. Surgery, as well as lymph node biopsy can be completed during the entire pregnancy. Chemotherapy is possible between the second trimester and the 35th week of pregnancy. Radiotherapy should generally be done postpartum. If urgently needed, it can be performed during the first and the middle of the second trimester. HER2- and antihormone-therapy, as well as therapy with biologicals should in case of necessity only be started after birth. Recent studies showed a more likeable premature birth in women with breast cancer diagnosis during pregnancy. Premature delivery can have a negative impact on the child and should therefore be avoided. Therapy during pregnancy can avoid iatrogenic premature birth.

Methods Data from 19 women with breast cancer diagnosis and associated pregnancy were collected. For the purpose of conducting multicentre trials, the gathered information was additionally registered in the database of the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy.

Results The collected data was compared between two internal groups and further with recent literature. The average birth age of children with exposure to intrauterine chemotherapy, was 34+5 weeks of pregnancy, while those without exposure were born at 39+0 weeks of pregnancy. In the latter cases all but one breast cancer diagnoses were made postpartum. In all cases of breast cancer in pregnancy, childbirth took place before the determined date of birth. Half of these deliveries required C-section, the other half was induced and performed naturally.

Neonates with intrauterine exposure to chemotherapy were shorter in average, but didn't differ in weight compared to unexposed ones. Follow-up revealed, that five patients died from disease. Thirteen patients didn't have any evidence of tumor relapse, five of those were still under first-line treatment, the other eight women were free of tumor therapy. One patient with progressive disease refused further treatment.

Discussion All patients underwent treatment according to current standards of therapy. The increased rate of premature birth in women with breast cancer during pregnancy is most likely iatrogenic. Outcome of exposed children should be documented more frequently and precise. Unfortunately, data regarding further outcome of affected infants were rare. Follow-up of these children could gather valuable information that would ensure optimal therapy for affected pregnant women and their children.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
Einleitung	12
1 Mammakarzinom in der Schwangerschaft	13
1.1 Definition	13
1.2 Epidemiologie	13
1.3 Ätiologie	13
1.4 Klassifikation	16
1.4.1 Histologische Klassifikation	16
1.4.2 Differenzierungsgrad	17
1.4.3 TNM- Klassifikation	18
1.4.4 Rezeptorstatus	19
1.5 Ausbreitung und Metastasierung	20
1.6 Diagnostik	21
1.6.1 Klinische Präsentation	21
1.6.2 Bildgebende Diagnostik	21
1.6.3 Pathologische Diagnostik	23
1.6.4 Genetische Diagnostik: BRCA1/2	23
1.6.5 Staging	24
1.7 Therapie	25
1.7.1 Operative Behandlung	26

1.7.2	Radiotherapie	27
1.7.3	Chemotherapie	28
1.7.4	Anti-HER2-Therapie	34
1.7.5	Andere Biologicals	35
1.7.6	Antihormon-Therapie	36
1.7.7	Unterstützende Therapie	37
1.8	Outcome der Kinder	38
1.9	Prognose der Mutter.....	39
2	Material und Methoden.....	40
2.1	Studiendesign	40
2.2	Studienpopulation	40
2.3	Datengewinnung	40
2.4	Dateneintragung im INCIP	43
2.5	Datendarstellung	43
3	Ergebnisse – Resultate	44
3.1	Allgemein	44
3.2	Onkologische Daten.....	45
3.3	Daten über die Therapie.....	48
3.4	Geburtshilfliche Daten	52
3.5	Daten der geborenen Kinder	54
3.6	Follow-up der Mütter	59
4	Diskussion.....	62
5	Literaturverzeichnis	65

Glossar und Abkürzungen

Bq *Becquerel*= SI-Einheit der Aktivität eines radioaktiven Stoffes
BRCA *Breast Cancer Gen*
CA 15.3 *Cancer Antigen 15.3*
CTG *Cardiotokogramm*
DCIS *Duktales Carcinoma in situ*
DIN *Duktale intraepitheliale Neoplasie*
ER *Östrogenrezeptor*
G-CSF *Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor*
GnRH-Analoga *Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga*
Gy *Gray*= SI-Einheit für Energiedosis
HER2 *human epidermal growth factor receptor 2*
IDD *"intensified-dose-dense"-Behandlung*
INCIP *International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy*
IRDS *infant respiratory distress syndrome*
KAGes *Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft*
LCIS *Lobuläres carcinoma in situ*
LIN *Lobuläre intraepitheliale Neoplasie*
Lk *Lymphknoten*
M. *Musculus*
MEDOCS *elektronisches Krankenhausinformationssystem*
Menarche *das erste Auftreten der Regelblutung*
MRT *Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomographie*
non-PA-BC *nicht schwangerschaftsassoziierter Brustkrebs*
NST *invasives Karzinom- "no specific type"*
Nullipara *eine Frau, die noch kein Kind geboren hat*
PA-BC *schwangerschaftsassoziierter Brustkrebs*
PIA *Schwangerschaften- und Geburtendokumentationsprogramm*
PP-BC *Brustkrebs innerhalb eines Jahres nach der Geburt*
PR *Progesteronrezeptor*
Pr-BC *Brustkrebs während der Schwangerschaft*
Primipara *Erstgebährende, Erstgebährende*
SD *Standardabweichung*
SSW *Schwangerschaftswoche*
UB *Untere Bestimmungsgrenze*
UK *United Kingdom*
Unipara *eine Frau, die ein Kind geboren hat*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über die Therapieoptionen während der Schwangerschaft (8).....	25
Abbildung 2: Gruppeneinteilung nach Zusammenhang zwischen Geburt und diagnostiziertem Karzinom	44
Abbildung 3: Rezeptorstatus der einzelnen Gruppen	47
Abbildung 4: Geburtsgewicht- Perzentilen	55
Abbildung 5: Körpergröße der Neugeborenen	56
Abbildung 6: Follow-up der Mütter.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren des Mammakarzinoms	14
Tabelle 2: Risikofaktor Alter bei 1.Geburt	15
Tabelle 3: TNM-Klassifikation	18
Tabelle 4: Transplazentarer Transfer von Chemotherapeutika in Pavianaffen	33
Tabelle 5: TNM-Klassifikation der Patientengruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	46
Tabelle 6: Teil 1- Daten zur Chemotherapie während der Schwangerschaft	49
Tabelle 7: Teil 2- Daten zur Chemotherapie während der Schwangerschaft	50
Tabelle 8: Reife Neugeborene gereiht nach Geburtsalter	53
Tabelle 9: Frühgeborene gereiht nach Geburtsalter	54
Tabelle 10: Geschlecht, Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen	57
Tabelle 11: APGAR-Scores	58
Tabelle 12: Follow-up der Frauen	60

Einleitung

In guter Hoffnung sein und Krebs haben! – sicherlich ein Albtraum vieler Mütter. Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in Österreich. Diese Form von Krebs betrifft junge Frauen, wie auch Frauen im hohen Alter. Soweit nichts Neues werden Sie jetzt denken. Neu ist die Tatsache, dass seit einiger Zeit beobachtet wird, dass Brustkrebs immer häufiger auch schwangere Frauen betrifft. Was sind die Ursachen für Brustkrebs in der Schwangerschaft? Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es? Welche Gefahren, Komplikationen können für die Mutter und ihr Ungeborenes Kind auftreten? Gibt es bereits Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet? Auf all diese Fragen werde ich auf den folgenden Seiten eingehen und versuchen, sie nach bestem Wissen zu beantworten.

Für meine Diplomarbeit habe ich an der Universitätsklinik Graz sämtliche Daten über Frauen, die an Brustkrebs unmittelbar vor¹, während oder nach² der Schwangerschaft erkrankt sind, erfasst.

Die ausgewerteten Daten wurden in eine Datenbank an der Universitätsklinik Leuven in Belgien eingetragen. Diese Klinik verwendet die Daten für große multizentrische Studien in Bezug auf Krebserkrankungen während der Schwangerschaft.

Zusätzlich habe ich die aktuelle Literatur in Bezug auf Brustkrebs in der Schwangerschaft hinsichtlich Diagnostik, Therapie, Prognose und Outcome durchforstet und zusammengefasst.

¹ betrifft einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren vor der Schwangerschaft

² betrifft einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach der Schwangerschaft

1 Mammakarzinom in der Schwangerschaft

1.1 Definition

Das Mammakarzinom ist eine maligne Erkrankung der Brustdrüse. Als schwangerschaftsassoziierter Brustkrebs (PA-BC) werden alle Mammakarzinome bezeichnet, die entweder direkt während der Schwangerschaft (Pr-BC) oder innerhalb eines Jahres nach der Geburt (PP-BC), also postpartum, diagnostiziert wurden.(1)

1.2 Epidemiologie

Die häufigste Krebserkrankung der Frau in Österreich ist Brustkrebs, mit einem Anteil von 30% an allen Tumoren. Im Jahr 2014 gab es 5.454 Neuerkrankungen zu verzeichnen. Mit 16% aller Krebssterbefälle ist er die führende Krebstodesursache der weiblichen Bevölkerung.(2)

Brustkrebs ist auch die häufigste Krebsart in der Schwangerschaft (3–5). Ungefähr 0,2-2,6% aller Mammakarzinome fallen auf eine Schwangerschaft (6,7). Nach Auskunft von Cancer Research UK wird Brustkrebs in einer von 3000 Schwangerschaften diagnostiziert.(3) Ungefähr einer von fünf diagnostizierten Mammakarzinomen bei Patientinnen im Alter von 25 bis 29 Jahren ist assoziiert mit einer Schwangerschaft.(8) Daten über Österreich oder Deutschland in Bezug auf Schwangerschaften und Krebs, konnten nicht gefunden werden. Die Tendenz zu spät gebärenden Frauen in den Industriestaaten hängt mit einer steigenden Anzahl schwangerschaftsassoziierter Krebserkrankungen zusammen. Der Grund dafür ist, dass mit höherem Alter auch die Inzidenz von malignen Ereignissen steigt.(1)

1.3 Ätiologie

Die genaue Ursache des Mammakarzinoms ist unbekannt, aber es ist davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

Die Risikofaktoren von Pr-BC unterscheiden sich nicht von denen bei nichtschwangeren Patientinnen (non-PA-BC).(1) Der wichtigste Risikofaktor ist das fortgeschrittene Alter.

Weitere bekannte Risikofaktoren mit relativem Risiko sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikofaktoren des Mammakarzinoms (8)

Risikofaktor	RR
Verwandte 1.Grades mit einseitigem Karzinom	3-4
Verwandte 1.Grades mit beidseitigem Karzinom	7-9
Menarche vor 12. Lebensjahr	1,7-3,4
Nullipara	1,5-4
Menopause nach 55. Lebensjahr	2
Adipositas	1-8
Mamma- Karzinom der kontralateralen Brust	1,5-4,8
Endometrium- Karzinom	2-4
Ovarial- Karzinom	2-4
Kolorektales Karzinom	1,8
Mastopathie II.Grades	1,2
Mastopathie III.Grades	2,5-4
BRCA- Mutation	8-10

Bei der Ursache von Brustkrebs innerhalb eines Jahres bzw. auch mehrere Jahre nach einer Geburt (PP-BC) wird vermutet, dass der Umbau der Brustdrüse nach einer Schwangerschaft, also deren Rückbildung (Involution), Tumor fördernd sein könnte.(9–11)

Das Brustkrebsrisiko wird, wenn auch nur in sehr begrenztem Ausmaß, von der Anzahl der geborenen Kinder und dem Alter der Frau bei der ersten Geburt beeinflusst. In der Tabelle 2 ist das relative Risiko in Bezug auf das Alter bei der ersten Geburt dargestellt.

In Studien wurde gezeigt, dass die Schwangerschaft zwei gegensätzliche Wirkungen auf das Risiko hat. Kurzfristig erhöht sich nach einer Geburt das Risiko für Brustkrebs. Der Grund dafür wird in einem erhöhten Östrogenspiegel während der Schwangerschaft gesehen, welcher einen wachstumssteigernden Effekt auf Zellen hat, die sich gerade in einer malignen Umwandlung befinden. Andererseits, reduziert eine ausgetragene Schwangerschaft das Risiko langfristig sogar unter das von Frauen, die keine Kinder geboren haben (Nullipara). Diesen Schutzeffekt erklärt man sich durch eine Differenzierung der Stammzellen in der Brust, welche dadurch resistent bzw. weniger empfindlich gegenüber krebserregender Stimuli sind.

Frauen, die ein Kind geboren haben (Unipara), haben für 15 Jahre nach der Geburt ein höheres Brustkrebsrisiko, welches aber danach unter das der Nullipara sinkt.(12–14) Frauen, die vor dem 18. Lebensjahr ein Kind ausgetragen haben, haben im Vergleich zu über 30-jährigen Frauen, ein um 60% niedrigeres Risiko. Das höchste Risiko haben ältere Erstgebärende. Ihre Zellen waren schon vor der Schwangerschaft eine längere Zeit krebserregender Stimuli ausgesetzt. Es befinden sich somit mehr Zellen in einer frühen Phase der malignen Transformation, welche durch den wachstumssteigernden Effekt der Schwangerschaft gefördert wird.(12)

Bei Frauen die zwei Schwangerschaften hatten, zeigte sich nach der zweiten Geburt ein geringerer Risikoanstieg als bei der ersten. Ein Grund dafür könnte der schützende Langzeiteffekt der ersten Schwangerschaft sein. Die Abwesenheit von einer kurzfristigen Risikosteigerung nach der zweiten Geburt könnte auch deshalb zustande kommen, weil Hormonveränderungen bei Erstgebärenden (Primipara) ausgeprägter sind. Es wurden höhere Östrogenspiegel bei Erstschwangeren im Vergleich zu Zweitschwangeren gefunden. (12,15,16)

Tabelle 2: Risikofaktor Alter bei 1.Geburt (17)

Risikofaktor: Alter bei 1.Geburt	Relatives Risiko
<20 Jahre	1
20-24 Jahre	1,2
25-29 Jahre	1,5
<30 Jahre	1,9
Zum Vergleich: Nullipara	1,5

1.4 Klassifikation

1.4.1 Histologische Klassifikation

Der PA-BC unterscheidet sich in seiner Tumorbilogie nicht von dem non-Pr-BC. Die Histopathologie und die Immunhistochemie sind gleich wie bei nichtschwangeren Patientinnen, die jünger als 35 Jahre sind.(18–26)

1.4.1.1 Carcinoma in situ

Das Carcinoma in situ ist eine Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms. Es entsteht durch neoplastische maligne Zellproliferation im Epithel der duktal-lobulären Drüsenschläuche. Es bleibt im Unterschied zum invasiven Mammakarzinom lokal begrenzt (nicht-infiltrierend) und durchbricht nicht die Basalmembran.

Man unterscheidet je nach Wachstumsmuster:

- Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN), früher: Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS), 5%
- Duktale intraepitheliale Neoplasie (DIN), früher: Duktales Carcinoma in situ (DCIS), 95%

Das Carzinoma in situ ist meist ein Zufallsbefund und fällt z.B.: durch Mikroverkalkungen im Rahmen von radiologischen Vorsorgeuntersuchungen auf.(27,28)

1.4.1.2 Invasives Mammakarzinom

Das invasive Mammakarzinom ist ein infiltrativ wachsender, maligner und epithelialer Tumor, der über präinvasive Vorläuferläsionen (In-situ-Karzinome) entsteht und häufig lymphogen und hämatogen metastasiert.

Man unterscheidet je nach Wachstumsmuster bzw. Ursprungsepithel:

- Invasiv lobuläres Karzinom
- Invasiv duktales Karzinom (28)

1.4.1.2.1 Invasives lobuläres Mammakarzinom

Das invasiv lobuläre Karzinom macht ca. 10-15% aller Mammakarzinome aus und geht von den Milchdrüsenläppchen (Lobuli) aus. Es zeigt ein typisches Wachstumsmuster wie das Gänsemarschmuster (einreihige Tumorzellstränge, „Indian file pattern“) oder das Schießscheibenmuster (zirkuläres Wachstum um

vorbestehende Ausführungsgänge, "targetoid pattern"). Ein weiteres wesentliches Merkmal ist der Verlust des Kohäsionsmoleküls E-Cadherin, welches normalerweise für den Gewebezusammenhalt notwendig ist.(28)

1.4.1.2.2 Invasives duktales Mammakarzinom

Das invasiv duktales Karzinom nimmt seinen Ursprung im Gangepithel und macht mit ca. 80% den größten Anteil aller Mammakarzinome aus. Morphologisch sieht man tubuläre, trabekuläre oder solide Zellverbände.

Es wird folgendermaßen eingeteilt:

- „no specific type“, NST, ca. 60%
- Medulläres Karzinom, <1-7%
- Muzinöses Karzinom, 2%
- Tubuläres Karzinom, 2-7%
- Papilläres Karzinom, <1-2%
- Inflammatorisches Karzinom (28)

Bei den meisten schwangeren Patientinnen wurde das invasiv duktales Mammakarzinom diagnostiziert (71-100%), welches oft mit einem aggressiveren Verhalten vergesellschaftet ist, z.B.: eine höhere Inzidenz von gering differenzierten Tumoren, Lymphgefäßeinbrüche und eine hohe Rate von Östrogenrezeptor-Negativität.(29)

1.4.2 Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad oder auch Grading beschreibt in welchem Ausmaß das Tumorgewebe vom normalen Gewebe abweicht. Es werden dabei strukturelle und zelluläre Eigenschaften sowie die Kernteilungsraten im Tumor unter dem Mikroskop untersucht.

Beim invasiven Mammakarzinom gibt es drei Grade:

- G1= gut differenziert, hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe
- G2= mäßig differenziert
- G3= gering differenziert
- GX= Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Das Grading spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf Prognose und Therapie, je höher der Grad, umso ungünstiger ist der Verlauf.(17,28,30)

Beim PA-BC zeigen sich häufiger Tumore mit einem schlechteren (höheren) Differenzierungsgrad (40-95%).(29)

1.4.3 TNM- Klassifikation

Mit dem TNM-System wird der Tumor anhand von T=Tumorgröße, N=Lymphknotenbefall und M=Fernmetastasen beschrieben.(31) Es gibt eine klinische Einteilung (TNM /cTNM), die auf klinische Untersuchungen und der Mammographie beruht und eine histopathologische Einteilung (pTNM), die postoperativ anhand des Tumorpräparat gestellt wird.(27)

Tabelle 3: TNM-Klassifikation (27)

T- Primärtumor	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carzinoma in situ (duktal oder lobulär)
T1	Tumor maximal 2 cm
T2	Tumor > 2 und ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Jeder Tumor mit direkter Infiltration von Brustwand oder Haut, Interkostalmuskulatur, M. serratus anterior, aber nicht M. pectoralis
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
N- Regionale Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lk- Metastasen
N1	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lk
N2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lk
N3	Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lk oder in supra/ infraklavikulären Lk
Nx	Regionäre Lk nicht zu beurteilen
M- Fernmetastasen	
M0	Keiner Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar

Der PA-BC ist assoziiert mit größeren Tumoren und höheren Raten von Lymphknotenbefall (53-71%) im Vergleich zu nichtschwangeren Patientinnen.(21,23,24)

1.4.4 Rezeptorstatus

Bei allen invasiven Karzinomen und auch beim Duktalen Carcinoma in situ (DCIS) muss im Zuge der pathologischen Diagnostik mittels Immunhistochemie der Rezeptorstatus bestimmt werden. Es wird dabei die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren (ER/PR) sowie die HER2/ErbB2-Onkoprotein³-Expression bestimmt. Diese Bestimmungen sind von hoher Relevanz für die Prognose und die Wahl der Therapie. In Bezug auf den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus spricht man vom Hormonrezeptorstatus. Die Tumore werden in hormonsensitive und nicht hormonsensitive Tumore eingeteilt.(17,32)

1.4.4.1 Hormonrezeptorstatus beim PA-BC

Viele Studien zeigten, dass die meisten Tumore bei schwangerschaftsassoziertem Brustkrebs (PA-BC) nicht hormonsensitiv sind.(29) In einer prospektiven Studie wurden schwangere Frauen (Pr-BC) mit nicht schwangeren Frauen (non-Pr-BC) verglichen. Dabei kam raus, das 28% der Tumore ER- positiv und 24% PR-positiv bei Pr-BC, im Vergleich zu 45% und 36% bei non-Pr-BC, waren.(23,33)

Hormonsensitive Tumore sind altersassoziiert und werden öfters bei postmenopausalen Frauen beobachtet.(8)

1.4.4.2 HER2- Rezeptorstatus beim PA-BC

Die Ergebnisse von HER2-Rezeptor Studien sind nicht eindeutig. Eine große Studie mit 300 Patientinnen zeigte bei 42% eine HER2- Positivität, was nahezu dem Wert von 39% entspricht, der bei nichtschwangeren Patientinnen unter 35 Jahren dokumentiert wird.(18,34)

Es gibt auch sogenannte triple-negative Tumore, bei denen der Hormonrezeptorstatus und die HER2- Mutation negativ sind. Der Großteil der schwangerschaftsassozierten Tumore ist triple-negativ.

³ HER2= human epidermal growth factor receptor

1.5 Ausbreitung und Metastasierung

Das Mammakarzinom metastasiert schon sehr frühzeitig. Die Metastasierung hängt von der Größe des Primärtumors ab. Die Ausbreitung erfolgt lymphogen in die regionalen Lymphknoten und hämatogen vor allem in das Skelettsystem, die Lunge, die Leber und das Gehirn.(35) Metastasen können jedoch in fast jedem Organsystem auftreten.(17)

Wie bereits unter der TNM- Klassifikation erwähnt, ist der Brustkrebs in der Schwangerschaft (PA-BC) mit größeren Tumoren und mit höheren Raten von Lymphknotenbefall assoziiert.(21,23,24) Wegen der verzögerten Diagnostik ist PA-BC mit mehr Metastasen vergesellschaftet.(36)

1.6 Diagnostik

Die Diagnose vom PA-BC wird ähnlich wie beim non-Pr-BC mittels klinischer Untersuchung, Ultraschall, Mammographie, Histologie und mit oder ohne Magnetresonanztomographie (MRT) gestellt. Die Diagnosestellung ist schwieriger und oft verzögert wegen der physiologischen Umbauvorgänge (Hypertrophie, erhöhte Durchblutung, Brustdrüsenausfluss) in der Brust während der Schwangerschaft, was im Vergleich zur allgemeinen Population zu mehr fortgeschrittenen Stadien führt.(36) Die durchschnittliche Verzögerung vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnose beträgt ein bis zwei Monate.(37) Eine Verzögerung der Diagnose um einen Monat könnte zu einer Risikosteigerung von einem Lymphknotenbefall um 0,9% führen.(38) Deshalb sollte jede knotige Brustveränderung, die länger als zwei bis vier Wochen persistiert, ernst genommen werden und mit bildgebenden Modalitäten untersucht und biopsiert werden.(39)

1.6.1 Klinische Präsentation

Der PA-BC präsentiert sich typischerweise als ein tastbarer schmerzloser Knoten in der Brust, welcher von der Frau selbst entdeckt wird. (40) Alle schwangeren Frauen sollten als Bestandteil der klinischen Untersuchung im Rahmen der Schwangerschaft eine Brustuntersuchung bekommen (29). Selten wird ein blutiger Ausfluss aus der Brustwarze gesehen. (41) Jede suspektae Läsion sollte mit einer kompletten Diagnostik abgeklärt werden. Im Falle einer seltenen Präsentation als Brustödem oder entzündlicher Zeichen sollte eine einmalige Antibiotikatherapie erfolgen. Sollte es zu keiner Besserung kommen und die Veränderung trotzdem bestehen bleiben, muss eine Hautbiopsie entnommen werden, um ein inflammatorisches Mammakarzinom von einer benignen Ursache zu unterscheiden. (39)

1.6.2 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik beim schwangerschaftsassozierten Brustkrebs benötigt eine besondere Expertise beim Befunden, weil die Brust sich in der Schwangerschaft auf physiologische Weise verändert. Es kommt zu einer stärkeren Durchblutung und das Gewebe wird dichter. Die Bildgebungsmodalitäten sind dadurch schwerer zu beurteilen.(39)

1.6.2.1 Ultraschall

Ultraschall ist das geeignetste diagnostische Instrument und daher auch Standardmethode während einer Schwangerschaft, wenn eine palpable Brustmasse oder die Axillarregion beurteilt werden soll. Die nicht-ionisierende Methode hat den großen Vorteil, dass es zu keiner Strahlenbelastung kommt und sie deshalb während der Schwangerschaft sicher verwendet werden kann.(42,43) Der Brustultraschall hat eine hohe Sensitivität und Spezifität.(44) Durch dieses Verfahren kann zwischen einer Zyste und einer soliden Brustmasse unterschieden werden.(37)

1.6.2.2 Mammographie

Die Mammographie kann sicher und effizient in der Schwangerschaft angewendet werden.(42,43) Sie wird genutzt, um einen bilateralen oder multizentrischen Befall auszuschließen.(20,39) Mit adäquater Abschirmung des Bauchs ist die Strahlenbelastung des Fetus gering.(29) Die Strahlendosis einer Mammographie beträgt weniger als 3mGy, was ungefähr einer Exposition von kosmischer Hintergrundstrahlung von sieben Wochen entspricht.(45) Die geschätzte Dosis in der Gebärmutter und im Fetus ist weniger als 0,03 μ Gy.(46) Jedoch haben viele Patientinnen und Ärztinnen Bedenken wegen der Strahlensicherheit, weshalb darüber mit der Patientin gesprochen werden sollte.(8) Der Schwellenwert für negative Effekte von Strahlung am Fetus beträgt ungefähr 100mGy. Eine gewisse Unklarheit besteht bei Dosen zwischen 50 und 100mGy.(47)

1.6.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT wird bei Schwangeren dann genutzt, wenn andere nicht-ionisierende diagnostische Bildgebungen inadäquat sind oder die Untersuchung wichtige Informationen liefert, welche ansonsten eine ionisierende Bildgebung benötigen würde.(48) Die Effekte der MRT in der pränatalen Periode sind noch nicht suffizient erforscht, deshalb sollte sie mit Vorsicht verwendet werden, vor allem im ersten Trimester der Schwangerschaft.(49) Derzeit gibt es keine Ergebnisse über die Spezifität und Sensitivität von der MRT der Brust.(39) Eine kontrastmittelverstärkte MRT während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, weil auch in diesem Fall suffiziente Forschungsergebnisse fehlen. Das Kontrastmittel Gadolinium erhöht zwar die Sensitivität und Spezifität aber es passiert die Plazentaschranke, was in

hohen fetalen Konzentrationen resultiert.(50) Das potentiell toxische Gadolinium-Ion könnte von seinem Chelat-Molekül dislozieren und der Effekt von freiem Gadolinium im Fruchtwasser ist unklar.(51) Gadolinium ist beim Erwachsenen assoziiert mit nephrogener systemischer Fibrose mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Kinder unter einem Jahr wird ein niedriges Risiko für die Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose zugesprochen, wegen ihrer unreifen Nierenfunktion. Sollte eine kontrastmittelverstärkte MRT nötig sein, sollten die Kontrastmittel Gadobenate dimeglumine (genehmigt von der European Medicines Agency and US Food and Drug Administration) und Gadoterate meglumine (genehmigt von der European Medicines Agency) bevorzugt werden, weil in keinem der beiden Fälle von nephrogener systemischer Fibrose gemeldet worden sind.(39)

1.6.3 Pathologische Diagnostik

Eine Core-Nadel-Biopsie unter Lokalanästhesie ist der Goldstandard bei der Abklärung eines suspekten Knotens in der Brust.(37) Dieses histologische Verfahren kann auch während der Schwangerschaft sicher durchgeführt werden und hat eine Sensitivität von 90%.(52) Die Komplikation von Milchgangfisteln nach einer Biopsie sind selten. Eine Feinnadel-Aspirationszytologie sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, da die physiologischen hyperproliferativen Veränderungen zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen können.(1) In jedem Fall muss der Pathologe/die Pathologin über die Schwangerschaft in Kenntnis gesetzt werden um eine Fehldiagnose zu verhindern.(39) Die histologischen Eigenschaften beim PA-BC unterscheiden sich nicht von denen gleichaltriger nichtschwangeren Patientinnen mit Brustkrebs.(53) Es erscheint, dass das Alter der Patientin und weniger die Schwangerschaft die biologischen Eigenschaften des Tumors bestimmen.(19,29) Fast alle sind invasiv duktale Karzinome, überwiegend Hormonrezeptor negativ und undifferenziert.(8)

1.6.4 Genetische Diagnostik: BRCA1/2

Frauen mit Mutationen auf dem BRCA1/2-Tumorsuppressorgen⁴ haben ein allgemein höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken, wobei keine erhöhte Inzidenz während der Schwangerschaft festgestellt werden konnte.(54) In Anbetracht, dass

⁴ =Breast Cancer Gene

die Erkrankung bei Mutationsträgerinnen charakteristischerweise schon vor dem 50.Lebensjahr auftritt (17) und das bei 20% von allen jungen Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom eine BRCA-Mutation besteht (55), sollte eine genetische Beratung empfohlen werden.

1.6.5 Staging

Eine fetale Belastung und Schädigung kann während Staging-Untersuchungen mittels ionisierender Strahlen auftreten. Die deterministischen Effekte von Strahlung, wie fetaler Tod, Malformationen oder eine beeinträchtigte fetale Entwicklung, können auftreten, wenn die fetale Belastung über einer Schwellenwertdosis von 100 bis 200mGy beträgt. Diese Dosis ist signifikant höher, als die Dosis, die bei konventionellen radiologischen Untersuchungen den Fetus belastet, welche üblicherweise deutlich unter 10mGy liegt.(56) Für stochastische Effekte, welche zu einem erhöhten Risiko für Krebs in der Kindheit und Leukämie führen können, existiert keine Schwellenwertdosis. Das individuelle Risiko im Leben an einem tödlichen Krebs zu erkranken liegt bei 20% ohne Strahlenbelastung, pro 0,01Gy fetaler Bestrahlung, erhöht sich das Risiko um 0,06%.(57) Obwohl die stochastischen Effekte gering sind, sollten sie nicht vernachlässigt werden.(1) Staging-Untersuchungen sollten nur in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt werden, wenn ihre Ergebnisse Einfluss auf die Therapie haben.(8) Wenn das geschätzte Risiko für eine Metastasierung gering ist, sollte das Staging verschoben werden und erst nach der Geburt erfolgen.(1) Die Radiologen/innen und Nuklearmediziner/innen sollten an der diagnostischen Planung teilhaben, um die fetale kumulative Toxizität zu schätzen und ein individuelles Prozedere zu planen, um die Strahlenbelastung zu minimieren. Die Metastasensuche bei Brustkrebs in der Schwangerschaft inkludiert ein Thoraxröntgen, einen Ultraschall der Leber und eine kontrastmittelfreie MRT des Skeletts. Ein Thoraxröntgen zur Detektions von Lungenmetastasen, kann unter abdomineller Abschirmung auch während einer Schwangerschaft sicher durchgeführt werden. Eine Knochenszintigraphie mit adäquater Hydratation und einem Dauerkatheder, um eine Retention von radioaktiven Substanzen in der Blase zu verhindern, kann eingesetzt werden, wenn keine MRT zur Verfügung steht oder zusätzliche Informationen benötigt werden.(39) Eine Positronen-Emissions-Tomographie ist kein Standard-Staging Instrument, weder bei Schwangeren, noch bei Nichtschwangeren.(1)

1.7 Therapie

Die therapeutischen Strategien werden entschieden nach der Tumorbiologie, dem Tumorstadium, der Schwangerschaftswoche und dem Wunsch der Patientin. Die Therapie bei schwangeren Patientinnen sollte sich, nach Möglichkeit, so genau wie möglich an die standardisierte Therapie von jungen nichtschwangeren Patientinnen halten. Es können Anpassungen der standardisierten Therapie erfolgen, wenn die fetale Gesundheit bedroht ist, z.B.: eine Verschiebung der Therapie um wenige Wochen um die fetale Reife zu steigern. Eine Frühgeburt oder eine unnötige Verzögerung der Diagnostik oder Therapie, in den Zeitraum nach der Geburt, sollte vermieden werden. Die Frühgeburtlichkeit bereitet Sorgen, kann aber durch eine Therapie in der Schwangerschaft vermieden werden.(1) Es wurde kein Überlebensvorteil ersichtlich für Frauen, die eine Therapie nach der Geburt erhielten.(18) Wenn der Brustkrebs im ersten Schwangerschaftstrimester diagnostiziert wurde, sollte jeder Frau, nach einer gründlichen Aufklärung über alle Aspekte, die Option eines Schwangerschaftsabbruchs angeboten werden.(39) Die Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die aktuellen Therapieoptionen bei Pr-BC.(8)

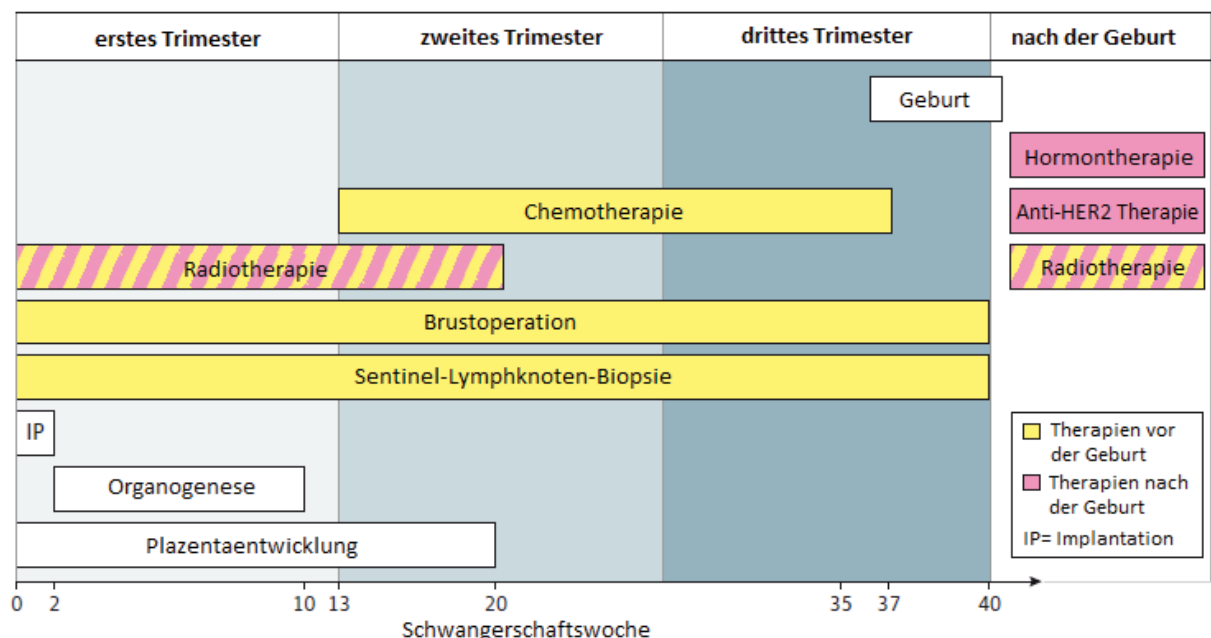


Abbildung 1: Überblick über die Therapieoptionen während der Schwangerschaft (8)

1.7.1 Operative Behandlung

Im Allgemeinen ist die operative Vorgehensweise bei schwangeren Patientinnen dieselbe, wie bei nichtschwangeren Patientinnen.(8) Eine Operation kann in jedem Stadium der Schwangerschaft, mit einem akzeptablen fetalen Risiko, durchgeführt werden. Die meisten anästhetischen Wirkstoffe werden als ungefährlich für den Fetus eingestuft.(58–60) Ein multidisziplinäres Team von BrustchirurgInnen, AnästhesistInnen und GeburtshelferInnen sollten sich auf die Prävention von Hypoxie, Hypertonie, Hypoglykämie, Fieber, Schmerz, Infektionen und Thrombosen fokussieren. Alle diese Komplikationen können ernste schädliche Effekte auf die fetale Entwicklung haben. Eine gute mütterliche Betreuung während der perioperativen Phase, ist die beste Sicherung für das fetale Wohlergehen.(1) Ab der 24. bis 26. Schwangerschaftswoche (SSW) kann die fetale Herzfrequenz intraoperativ mittels Kardiotokographie abgeleitet werden, um eine fetale Gefährdung zu detektieren.(39) Die fetale Herzfrequenz und ihre Variabilität werden durch die Anästhetika reduziert, deshalb müssen sie immer im Kontext zu der verabreichten Medikation gesehen werden.(61) Das Risiko für eine Frühgeburt kann durch starke Schmerzen erhöht werden, deshalb ist eine ausreichende Schmerzbehandlung (Analgesie) notwendig. In der postoperativen Phase ist eine Tokometrie sinnvoll, um Wehentätigkeiten, die von der Analgesie maskiert werden, aufzudecken und gegebenenfalls eine Tokolyse einzuleiten.(39) Aufgrund des erhöhten postoperativen Thromboserisikos bei erhöhter Hyperkoagulabilität durch die Schwangerschaft und die maligne Erkrankung ist eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erforderlich.(1,62)

Es kann sowohl eine radikale Mastektomie, wie auch eine brusterhaltende Operation mit axillärer oder Sentinel-Lymphknoten Dissektion durchgeführt werden.(44) Eine Mastektomie wird nicht empfohlen, wenn sie ausschließlich auf der Basis einer Schwangerschaft und der möglichen folgenden Verschiebung einer Radiotherapie, getroffen wird. Eine unmittelbare Brustrekonstruktion nach einer Mastektomie ist ein wesentlicher Teil der operativen Behandlung.(8) Dabei sollten Implantate verwendet werden. Eine Rekonstruktion mit Eigengewebe sollte, wegen der physiologischen Veränderungen vermieden werden und erst nach der Geburt erfolgen.(8,63)

1.7.1.1 Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie zum Staging kann auch während einer Schwangerschaft durchgeführt werden.(64,65) Die absorbierte Dosis des Fetus, die bei einem optimierten Protokoll über die Radiopharmazeutika hinzugeführt wird, ist meistens unter 20 μ Gy für 10 bis 20MBq. Diese Zahlen wurden von experimentellen Ergebnissen und Medical Internal Radiation Dose Committee Modellen bemessen.(66) Es ist ratsam die radioaktiv markierte kolloide Substanz am Morgen (1 Tag-Protokoll) zu injizieren, um die Zeit und die Dosis der Bestrahlung zu reduzieren. Eine Blaufärbung sollte während einer Schwangerschaft vermieden werden. Es besteht das Risiko einer allergischen oder anaphylaktischen mütterlichen Reaktion, welche gefährlich für den Fetus sein könnte.(67)

1.7.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie während der Schwangerschaft ist selten indiziert beim PA-CA. Im Allgemeinen wird empfohlen die Radiotherapie hinauszuschieben und erst nach der Geburt zu verwenden.(8) Die verfügbaren Informationen über Langzeitkonsequenzen bei Strahlenbelastung der Gebärmutter sind limitiert.(56)

In sehr frühen Schwangerschaftsstadien kann eine Bestrahlung zu einer spontanen Fehlgeburt führen („Alles-oder-nichts-Prinzip“), wohingegen ab der dritten Woche auch Fehlbildungen auftreten können. Eine Exposition mit Strahlung könnte einen Einfluss auf die Entwicklung des zentralen Nervensystems haben und möglicherweise neuropsychologische und verhaltensbezogene Funktionsstörungen induzieren. Die stochastischen Effekte sind hauptsächlich Krebs in der Kindheit und Leukämie. Bei niedrigen Dosen scheint die Inzidenz von Krebs in der Kindheit und Leukämie (0,2-0,3% für das Alter von 0 bis 15 Jahre) nicht zu steigen. Nach einer Strahlenbelastung mit einer Dosis von 10mGy steigt das relative Risiko auf das 1,4fache an, was noch immer in einem niedrigen absoluten Risiko resultiert.(68) Ein anderer stochastischer Effekt ist, das Auftreten von Keimbahnmutationen in den Eizellen, jedoch gibt es dazu keine Hinweise auf negative Effekte beim Menschen.(8)

Die Dosis, die beim Fetus angelangt hängt mit dem Abstand des Strahlenfelds und der Position des Fetus zusammen. Sie ist abhängig vom Schwangerschaftsfortschritt, der Menge von Streustrahlung außerhalb des

Bestrahlungsfeldes und der effektiven Abschirmung, welche die Dosis bis zu 50% bis 75% reduzieren kann. Während der ersten Monate der Schwangerschaft überragt die Gebärmutter nicht das kleine Becken. In dieser Zeit beträgt, mit entsprechender Technik und Abschirmung, die fetale Dosis nur 0,1 bis 0,3% der gesamten verordneten Dosis, mit der die Brust bestrahlt wird oder 50 bis 150mGy bei einer totalen Verordnung von 50Gy. Dies resultiert in einem sehr geringen Risiko für Fehlbildungen beim Fetus. Gegen Ende der Schwangerschaft liegt der Fetus näher am Bestrahlungsfeld und kann somit bis zu 2Gy bei einer gesamten Behandlung aufnehmen.(56)

Es wurden einige Fälle mit verabreichter Radiotherapie während eines Pr-BC gemeldet, welche bei niedrigen fetalen Dosen, zur Geburt gesunder Neugeborener führten.(56) Deshalb schlägt ein internationales Gremium vor, dass eine Radiotherapie im ersten und zu Beginn des zweiten Trimesters erwogen werden kann, wenn das Risiko durch die Verzögerung oder das Weglassen einer Radiotherapie, dem der Schädigung des Fetus überwiegt.(8)

1.7.3 Chemotherapie

Eine Chemotherapie während einer Schwangerschaft ist ab dem zweiten Trimester möglich. Innerhalb der ersten zehn Wochen ist sie aufgrund der fetalen Organentwicklung kontraindiziert. Mit einer Sicherheitsperiode von vier Wochen kann sie ab der 14. SSW begonnen werden. Die Entscheidung eine Chemotherapie während einer Schwangerschaft zu verabreichen, sollte nach denselben Empfehlungen erfolgen wie bei nichtschwangeren Patientinnen, unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsfortschrittes und des allgemeinen Therapieplans.(1) Das Aufschieben der Therapie bis nach der Geburt scheint eine Option zu sein. Jedoch zeigen Daten in nichtschwangeren jungen Patientinnen, dass das Aufschieben und Hinauszögern einer Chemotherapie das Risiko eines Rezidivs erhöhen könnten.(69) Wenn ein Mammakarzinom im dritten Trimester diagnostiziert wurde und nur ein Chemotherapiezyklus vor der fetale Reife notwendig wäre, sollte eine Geburt in der 35.SSW und postnatal der Start der Chemotherapie erwogen werden. Diese Entscheidung wird dahingehend getroffen, dass die Risiken zwischen einer späten Frühgeburtlichkeit und den schlecht dokumentierten Langzeitauswirkungen nach einer Chemotherapieexposition in der

Spätschwangerschaft in Waage gehalten werden. Zwischen der Geburt und dem letzten Zyklus sollte ein Zeitintervall von drei Wochen bestehen, um Probleme assoziiert mit der hämatopoetischen Suppression, wie Blutungen, Infektionen oder Anämie bei der Mutter und dem Neugeborenen, zu vermeiden. Zusätzlich soll damit eine Akkumulation von Chemotherapeutika im Fetus vermieden werden.(29,39,70) Die Neugeborenen und vor allem die Frühgeborenen haben, wegen der Unreife von Leber und Niere, eine geringere Kapazität Arzneimittel zu metabolisieren und auszuscheiden. Der Aufschub der Geburt nach einer Chemotherapie erlaubt eine fetale Elimination der Substanzen über die Plazenta.(70) Folge dessen sollte keine Chemotherapie nach der 35.SSW verabreicht werden, weil eine spontane Geburt danach wahrscheinlich ist.(1)

Die standardisierten adjuvanten und neoadjuvanten Therapieschemata bei nichtschwangeren Patientinnen mit Anthrazyklinen⁵, Cyclophosphamiden und Taxanen⁶ werden bei Pr-BC nach dem ersten Trimester empfohlen.(71–73) Eines der meistverwendeten Regime bei Brustkrebs, welches auch während einer Schwangerschaft angewendet wird, ist die Gabe von Epirubicinhydrochlorid und Cyclophosphamid gefolgt von einer wöchentlichen Gabe von Paclitaxel. Die umgekehrte Sequenz, also ein Beginn mit Taxanen, ist auch möglich.(74) Die derzeitige Datenlage befürwortet keine Gabe von anthrazyklin- oder taxanfreien Regimen, weil diese auch nicht Standard bei non-Pr-BC sind.(8) Es wurde herausgefunden, dass Fluorouracil keinen zusätzlichen Vorteil bei einem Anthrazyklin-Taxane-Regime bringt (75) und deshalb ist es nicht länger bei Brustkrebs indiziert.

Platinderivate könnten eine Rolle in der Behandlung von triple-negativen Mammakarzinomen spielen.(76) Versuche mit neoadjuvanter Gabe von Carboplatin zeigten eine signifikant höhere Rate von pathologisch kompletten Remissionen, aber die Daten sind zu neu für Überlebensanalysen. Aus diesem Grund kann eine Therapie mit Carboplatin während dem zweiten und dritten Trimester erwogen werden.(77,78) Es ist unklar welches Platinummolekül am effektivsten ist aber Carboplatin hat möglicherweise insgesamt eine geringere Toxizität als Cisplatin.(79)

⁵ Vertreter: Epirubicin, Idarubicin, Doxorubicin und Daunorubicin

⁶ Vertreter: Paclitaxel und Docetaxel

1.7.3.1 Dosisschemata

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine „dose-dense“- Behandlung⁷ oder eine „intensified dose-dense“-Behandlung⁸ zu einem besseren Überleben führt als konventionell dosierte Chemotherapeutikaregime, vor allem bei Hochrisikopatientinnen.(80,81) Die „dose-dense“- Chemotherapie scheint in der Schwangerschaft vertretbar zu sein, wohingegen die IDD noch nicht genügend systematisch untersucht wurde und nur eine kleine Anzahl von Fällen verfügbar ist.(73) Wegen der hohen Raten von Grad 2 auf Grad 4 Anämien (59%) mit der Indikation für eine Transfusion bei 28% der Patientinnen und dem hohen Risiko für eine febrile Neutropenie, trotz einer primären Verabreichung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF), kann eine IDD bei Pr-BC nicht empfohlen werden.(8)

1.7.3.2 Pharmakokinetik

Aufgrund der speziellen Physiologie in der Schwangerschaft ist die Pharmakokinetik einiger Chemotherapeutika verändert.(82–84) Die schwangerschaftsbedingten Veränderungen sind eine verstärkte Hämodynamik, erhöhtes Plasmavolumen, erhöhte glomeruläre Filtrationsrate und hormonelle Veränderungen der Leberfunktion. Für Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin resultiert durch diese Veränderungen eine Erniedrigung der Plasmakonzentration über die Zeit⁹ und der maximalen Plasmakonzentration und eine Erhöhung des Verteilungsvolumens und der Arzneimittelausscheidung. (83,84) Diese Ergebnisse steigern die Bedenken über die Effektivität einer Chemotherapie während der Schwangerschaft.(1)

Eine erhöhte Aktivität von wichtigen Enzymen (z.B.: verschiedene Cytochrom P450-Enzyme), welche im Metabolismus von Taxanen und Anthrazyklinen involviert sind, wurden in den späteren Trimestern beobachtet, was möglicherweise zu erniedrigten Plasmaspiegel führen kann.(85) Zudem kommt es durch eine schwankende Albuminkonzentration während der Schwangerschaft, zu signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik der Taxane, weil diese in hohem Maße proteingebunden

⁷ „dose-dense“- Behandlung= die Verabreichung derselben Dosis über ein kürzeres Zeitintervall

⁸ „intensified dose-dense“-Behandlung= die Verabreichung von höheren Dosen über ein kürzeres Zeitintervall; im folgenden Text abgekürzt als IDD

⁹ Entspricht der Area under the concentration-time curve

sind.(86) Die pharmakokinetischen Daten, welche den Gebrauch von Taxanen und Anthrazyklinen in schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen verglichen, zeigten signifikant erniedrigte Taxan-Serumlevel in der Schwangerschaft, speziell für Paclitaxel. Im Gegensatz dazu, sind die Anthrazyklinspiegel während einer Schwangerschaft nicht signifikant verändert.(84,86) Ob in Bezug auf diese Datenlage die Dosen in der Schwangerschaft erhöht werden sollten, bleibt unklar. Eine Erhöhung der Dosen würde schwere toxische Effekte bedeuten, die die Mutter und das Neugeborene potenziell schädigen könnten. Zusätzlich wird bei Frauen die Übergewicht haben, welches auch zu einer veränderten Pharmakokinetik führt, die Dosis auch nicht erhöht.(87) Zu guter Letzt konnte gezeigt werden, dass die Chemotherapie bei schwangeren gleich aktiv wie bei nichtschwangeren Frauen ist.(88) Als Standardmethode bleibt deshalb die Dosisberechnung auf der Basis der Körperoberfläche mittels aktuellen Patientengewicht. Die Dosen sind bei einer Schwangerschaft dieselben wie bei keiner Schwangerschaft.(8)

1.7.3.3 Fetale Exposition mit Chemotherapeutika

1.7.3.3.1 Fetale Effekte

Die Effekte einer verabreichten Chemotherapie auf den Fetus hängen in erster Linie vom Gestationsalter während der Exposition ab. In der Befruchtungs- und Implantationsphase, den ersten beiden Wochen nach der Zeugung, gilt das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“. Die Anzahl der überlebenden omnipotenten Stammzellen bestimmt, ob es zu einer normalen Entwicklung eines Embryos oder zu einer Fehlgeburt kommt. In der Periode der Organogenese, zweite bis zehnte Woche nach der Zeugung, ist die Wahrscheinlichkeit für kongenitale Fehlbildungen (Anomalien) erhöht. Das zweite und dritte Trimester der Schwangerschaft ist hauptsächlich charakterisiert durch fetales Wachstum und Reifung. In dieser Zeit ist eine Chemotherapie nicht mit fetalen Fehlbildungen, jedoch mit Wachstumsverzögerung, fetaler und neonataler Mortalität, Frühgeburtslichkeit und einer Suppression der Hämatopoese assoziiert.(89)

Das „Nationale Toxikologie Programm“ der Vereinigten Staaten von Amerika (USA) gibt an, dass die Prävalenz von Fehlbildungen bei 14% liegt, wenn eine Chemotherapie während des ersten Trimesters verabreicht wurde. In späteren Trimestern ist die Fehlbildungsrate 3%.(79) Im Vergleich dazu ist die gemeldete

Fehlbildungsrate in der Gesamtbevölkerung der USA ungefähr 3% und in einem deutschen Register 6,7%.(90,91)

Um eine Aussage über die Langzeiteffekte nach pränataler Exposition mit Chemotherapeutika treffen zu können, werden mehr Daten benötigt.(1) Auf der Basis von theoretischen Annahmen sind neuronale Entwicklungsprobleme, Krebsentstehung, Unfruchtbarkeit und genetische Defekte möglich.(56,89)

Eine signifikant erhöhte Inzidenz von „Small for Gestational Age“-Neugeborenen¹⁰ wurde beobachtet, wenn eine Chemotherapie während der Schwangerschaft verabreicht wird. Dies führt zu der Annahme, dass die Chemotherapeutika einen potentiellen toxischen Effekt auf das Wachstum der Plazenta haben und beispielsweise durch inkomplette Trophoblasteninvasion zu einem verminderten Transport von Nährstoffen zum Fetus führen.(53,92) Die Organogenese ist ungefähr mit der zehnten Schwangerschaftswoche abgeschlossen, deshalb kann ab diesem Zeitpunkt eine Chemotherapie erwogen werden. Jedoch ist die Trophoblasteninvasion der Plazenta erst ungefähr mit der zwanzigsten Woche beendet.(93). Diese Beobachtungen erklären, warum ein Beginn der Chemotherapie ab der 14. SSW, möglicherweise mit dem späten Stadium der Plazentaentwicklung interferiert.(8)

1.7.3.3.2 Transplazentarer Transfer

Die Plazenta ist das zentrale Organ für den Austausch zwischen Mutter und Kind. Der Transfer der Chemotherapeutika vom mütterlichen Blutkreislauf über die Plazenta zum Fetus ist ein kritisches Problem für die fetale Sicherheit.(8) Da manche Chemotherapeutika nachweislich teratogene Effekte haben, scheint zumindest ein Teil der Medikamente die Plazentaschranke durchdringen zu können.(89) Der transplazentare Transfer von Arzneimitteln beim Menschen kann mittels „ex vivo“-Plazenta, analysiert werden. Jedoch sind die toxischen Effekte einer Chemotherapie auf die Plazenta mangelhaft verstanden und die Datenlage darüber ist begrenzt.(94) Ein Grund dafür könnte sein, dass die meisten Tiermodelle daran scheitern die zentralen Eigenschaften der humanen Plazentaentwicklung zu repräsentieren.(95)

¹⁰ = ‚klein bezogen auf das Reifealter‘

Es sind nur wenige dokumentierte Fälle über den transplazentaren Transfer von chemotherapeutischen Substanzen bei Frauen verfügbar.(96,97) Die Ergebnisse fetaler Blutproben, die nach einem Schwangerschaftsabbruch oder direkt nach der Geburt eines Kindes wenige Tage nach einer Chemotherapie abgenommen wurden, sind nicht widerspruchsfrei und deshalb nicht beweiskräftig.(1)

In einer vorklinischen Studie über transplazentaren Transfer von Chemotherapeutika in schwangeren Pavianaffen variierten die Transferraten zwischen den verschiedenen Substanzen. In der Tabelle 4 sind die verschiedenen Substanzen und der Prozentsatz im fetalen Blut, bezogen auf die Menge im mütterlichen Blut, aufgelistet. Die fetalen und mütterlichen Plasmaproben wurden zeitgleich abgenommen. Für alle getesteten Chemotherapeutika lag die fetale Konzentration weit unter der mütterlichen Konzentration. Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Docetaxel waren in vielen Fällen unter der unteren Bestimmungsgrenze. Wenn Werte messbar waren, waren die fetalen Konzentrationen von Doxorubicin 7,5%, Epirubicin 4,0% und Paclitaxel 1,4%, von der zeitgleichen mütterlichen Konzentration.(94,98)

Tabelle 4: Transplazentarer Transfer von Chemotherapeutika in Pavianaffen (1)

Chemotherapeutikum	Prozentsatz (SD)	Anzahl an Proben
Doxorubicin	7,5% (3,2)	6 (in 9 anderen fetalen Proben < UB)
Epirubicin	4,0% (1,6)	8 (in 3 anderen fetalen Proben < UB)
Carboplatin	57,5% (14,2)	7
Paclitaxel	1,4% (0,8)	7 (in 4 anderen fetalen Proben < UB)
Docetaxel	Nicht detektierbar	9
4-OH-cyclophosphamide	25,1% (6,3)	3 (<UB in 1 fetalen und mütterlichen Probe)
Vinblastine	18,5% (15,5)	9 (in 1 anderen fetalen Proben < UB)
UB = untere Bestimmungsgrenze		

Diese Daten bestätigen eine wichtige Barrierefunktion der Plazenta. Die Unterschiede zwischen den Anthrazyklinen und Taxanen ist zu gering um das beste Chemotherapieregime bei schwangeren Frauen mit Brustkrebs zu bestimmen. Die Filterfunktion der Plazenta ist eine wichtige Komponente der fetalen Sicherheit wenn eine Chemotherapie verabreicht wird, vor allem nach dem ersten Trimester.(1) Die Anthrazykline und die Taxane haben ein hohes molekulares Gewicht, eine hohe

Proteinbindungskapazität und sie sind Substrate von ABC-Transportern¹¹ wie P-Glykoprotein. Alle diese Eigenschaften resultieren in einer niedrigen fetalen Exposition.(82,99) Im Synzytiotrophoblast sind eine Vielzahl von ABC-Transportern, wie das P-Glykoprotein und das BCRP-1¹²(100), für welche viele antineoplastische Substanzen, wie Vincaalkaloide, Anthrazyklinderivate, Taxane und Topotecan, Substrate sind. Diese Arzneimittel-Transporter sind in der Lage die fetalen Chemotherapeutikakonzentrationen sehr niedrig zu halten. Jedoch gibt es Medikamente, die P-Glykoprotein inhibieren oder solche die mit den Chemotherapeutika um die Bindung an diesen Transportern konkurrieren und somit dieser Protektion entgegenwirken.(101–103)

Die Daten über die transplazentaren Transferraten sind bei Anthrazyklinen und Taxanen beruhigend, obwohl sie eine Variabilität zwischen den Patientinnen zeigen, vor allem bei Docetaxel.(1) Als Konsequenz für die fetale Sicherheit sollte Paclitaxel gegenüber Docetaxel bei Schwangeren bevorzugt werden.(104) Bei Carboplatin wurde eine hohe Transferrate beobachtet, über die Langzeit Auswirkungen auf die Kinder gibt es nur beschränkt Daten.(105)

1.7.4 Anti-HER2-Therapie

Eine Behandlung von schwangeren Frauen mit dem monoklonalen IgG-Antikörper Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren kann nicht empfohlen werden.(1) In einem neueren Review haben die Autoren in der Literatur 18 Fälle mit 19 Neugeborenen identifiziert, in denen Trastuzumab während der Schwangerschaft verabreicht wurde.(72) Die häufigste negative Auswirkung (61,1%), die dabei beobachtet werden konnte, war eine verringerte Fruchtwassermenge (Oligo- und Anhydramnion), welche nach einer Beendigung der Therapie selbstlimitierend war. Das erhöhte Risiko für ein Oligo-/Anhydramnion könnte auf den Effekt von Trastuzumab am fetalen renalen Epithel erklärt werden, in welchem HER2 stark exprimiert ist.(106) Eine andere Hypothese verbindet den Effekt von Trastuzumab mit der Inhibition vom Endothelwachstumsfaktor¹³, welcher die Produktion und Reabsorption von Fruchtwasser reguliert.(107) Die Schwere der Verminderung des

¹¹ ATP-binding cassette-Transporter = Transmembrantransporter, der Arzneistoffe aktiv aus der Zelle befördern kann

¹² = Breast-Cancer-Resistance-Protein-1

¹³ = vascular endothelial growth factor (VEGF)

Fruchtwassers hängt mit der Dauer der Exposition zusammen. Die meisten Schwangerschaften endeten vorzeitig und vier der Neugeborenen starben an den Folgen der Frühgeburt, hauptsächlich am Atem- und Nierenversagen. Obwohl Trastuzumab beim Pr-BC nicht empfohlen wird, kann es in speziellen Hochrisiko-Situationen in Erwägung gezogen werden. Die kindlichen und mütterlichen Risiken und Vorteile müssen abgewogen werden und eine informierte Entscheidungsfindung ist wesentlich, wenn die Verabreichung von Trastuzumab während der Schwangerschaft bedacht wird. Eine Langzeittherapie sollte vermieden werden, eine kurzfristige Gabe scheint weniger schädlich. Bei überlebenden Kindern hat sich nach dem Entzug von Trastuzumab die renale Funktion im Uterus spontan erholt. Eine unbeabsichtigte fetale Exposition von einen bis zwei Zyklen von Trastuzumab ist kein Grund die Schwangerschaft zu beenden. Bei elf Feten, die im ersten Trimester Trastuzumab unbeabsichtigt ausgesetzt waren, wurden keine kongenitale Malformationen beobachtet. Dies könnte damit zusammenhängen, dass der transplazentare Transport von IgG-Molekülen erst mit dem Fortschritt der Schwangerschaft zunimmt. (8,72,108)

Eine Therapie mit dem monoklonalen IgG-Antikörper Pertuzumab zusätzlich zu Trastuzumab und einer Chemotherapie erhöht die pathologische komplette Remissionsrate bei Patientinnen mit HER2-positiven Brustkrebs, jedoch gibt es im Moment keine Daten über den Gebrauch von Pertuzumab während der Schwangerschaft.(8)

1.7.5 Andere Biologicals

Neuere Brustkrebsmedikamente wie Bevacizumab¹⁴ und Tyrosinkinase-Hemmer sollten nicht in der Schwangerschaft verwendet werden, weil sie noch nicht in dieser Patientengruppe getestet wurden.(1)

Es gibt nur einen Bericht über Lapatinib¹⁵. Bei diesem Fall wurde die Geburt eines gesunden Neugeborenen nach einer elf wöchigen Exposition von Lapatinib im ersten und zweiten Trimester, beschrieben.(109) Allerdings ist eine Lapatinib-Therapie keine Standardbehandlung bei Brustkrebs im Frühstadium. Betrachtet man dann auch noch die pharmakologischen Eigenschaften und die

¹⁴ =monoklonaler Antikörper der an VEGF bindet, Angiogenesehemmer: inhibiert die Bildung neuer Blutgefäße

¹⁵ = Tyrosinkinase-Hemmer, bei HER2-positiven Karzinomen

bekanntes Bedenken gegenüber der Verwendung von Anti-HER2 Arzneimitteln, kann eine Verwendung von Lapatinib während der Schwangerschaft nicht empfohlen werden.(39)

1.7.6 Antihormon-Therapie

Die Therapie mit antihormonellen Wirkstoffen während der Schwangerschaft, wie beispielsweise selektive Estrogenrezeptormodulatoren¹⁶, kann das hormonelle Milieu stören. Deshalb sollten solche Therapien, wenn sie indiziert sind, aufgeschoben und erst nach der Geburt verabreicht werden.(1) Das Aufschieben einer Antihormon-Therapie reduziert nicht deren Effizienz.(29)

Tamoxifen hat teratogenes Potenzial und ist assoziiert mit kongenitalen Fehlbildungen, darunter kraniofazialen Malformationen, Geschlechtsanomalien und fetalem Tod. Es wurde ein Fall dokumentiert in dem eine Tamoxifen Therapie während der gesamten Schwangerschaftsdauer appliziert wurde. Ein normales Outcome des Kindes über ein follow-up von zwei Jahren wurde beobachtet.(110) Orale Aromatasehemmer sind nicht indiziert bei prämenopausalen Frauen.(1)

1.7.6.1 Bisphosphonate

Die Gabe von Bisphosphonaten in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist sehr effektiv bei prämenopausalen Patientinnen (111), aber sie ist bis jetzt noch nicht als primäre Brustkrebstherapie anerkannt. In der Schwangerschaft sind Bisphosphonate kontraindiziert, weil Studien in schwangeren Tieren eine mütterliche Toxizität, fetale Unterentwicklung, Embryoletalität, Hypokalzämie und skelettale Entwicklungsverzögerung zeigten. Der Gebrauch bei prämenopausalen Frauen vor der Zeugung oder während der Schwangerschaft könnte ein teratogenes Risiko aufwerfen, weil die Bisphosphonate über mehrere Jahre im mineralisierten Knochen verbleiben. Berichte von Frauen, die vor oder während einer Schwangerschaft damit behandelt worden sind, zeigen keine Steigerung in der Inzidenz von Missbildungen oder Veränderungen im fetalen Knochenaufbau.(112) Wenn eine Therapie mit Bisphosphonaten bei schwangeren Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs indiziert ist, muss eine Hypokalzämie wegen der Beeinträchtigung der Uteruskontraktilität vermieden werden.(1)

¹⁶ = Antiöstrogen, z.B.: Tamoxifen wirkt antagonistisch im Brustgewebe und agonistisch im Uterus

1.7.7 Unterstützende Therapie

Die Kliniker und Klinikerinnen berichten aus patientennaher Erfahrung, dass die Chemotherapie bei Schwangeren weniger ausgeprägte Nebenwirkungen erzeugt als bei Nichtschwangeren, wenngleich es noch keine Studien darüber gibt. Das generell geltende Prinzip, dass während einer Schwangerschaft nur Medikamente verabreicht werden sollen, wenn sie strikt indiziert sind, gilt auch für die unterstützende Therapie.(1)

Durch die Chemotherapie besteht ein hohes Risiko für Übelkeit und Erbrechen. Die antimimetische Therapie, die bei schwangeren Patientinnen verwendet werden darf, ist folgende:(8)

- 5-HT3-Antagonisten: Ondansetron ist nicht mit erhöhtem Risiko für einen negativen fetalen Outcome assoziiert. Granisetron scheint nicht die Plazentaschranke zu überschreiten. Andere 5-HT3-Antagonisten sind noch nicht gut untersucht.
- Kortikosteroide: Methylprednisolon und Hydrokortison sind die bevorzugten Steroide, weil sie in der Plazenta umfangreich metabolisiert werden.(113) Dexamethason und Betamethason überschreiten die Plazenta und sind im ersten Trimester kontraindiziert, weil sie bei wiederholter Verabreichung zu einer erhöhten Inzidenz von Aufmerksamkeitsdefiziten, zerebralen Lähmungen und Gaumenspalten führen.(114,115)
- H1-Antagonisten: Scheinen sicher zu sein.
- H2-Antagonisten: Haben kein erhöhtes Risiko für Malformationen. Können verwendet werden um allergische Reaktionen zu verhindern.
- Protonen-Pumpen-Hemmer: Können sicher während der Schwangerschaft verwendet werden.(116)

Der Gebrauch von Neurokinin-1-Hemmern während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen bis mehr Daten über die Sicherheit verfügbar sind.(8)

Im Klinikalltag wurden Wachstumsfaktoren für weiße und rote Blutzellen ohne die Beobachtung von Nebenwirkungen bei Schwangeren verwendet, jedoch ist die klinische Evidenz bezüglich deren Sicherheit mangelnd. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass der Gebrauch von täglichem oder langfristig wirkendem G-CSF nicht das Outcome eines Neugeborenen beeinträchtigt.(117)

1.8 Outcome der Kinder

Das kindliche Kurzzeit-Outcome nach intrauteriner Chemotherapieexposition, insbesondere die Inzidenz von kongenitalen Fehlbildungen, ist gut dokumentiert und die Daten sind beruhigend.(18,19,22,71,92,118–121)

Einige Studien, die die kardialen Effekte von Chemotherapien bei Feten untersuchen, verzeichneten ein erhöhtes Aufkommen von akuten myokardialen Dysfunktionen unter Anthrazyklinen.(89,97) Jedoch konnten in einem Follow-up mit kardialem Ultraschall bei 81 Kindern¹⁷, die Anthrazykline im Uterus erhalten haben, keine Auffälligkeiten entdeckt werden.(122)

Die Ergebnisse von mehreren Studien in Bezug auf das Langzeit-Outcome der Kinder sind ebenfalls beruhigend. Eine Studie davon untersuchte 84 Kinder, die von Müttern geboren wurden, die eine Chemotherapie während der Schwangerschaft bei hämatologischen Malignomen erhalten haben. Bei einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 19 Jahren konnten keine kongenitalen, neurologischen, immunologischen oder psychologischen Auffälligkeiten, inklusive Lern- und Bildungsverhalten, beobachtet werden.(123)

In einer anderen Studie mit 70 Kindern konnten keine Unterschiede in der generellen Gesundheit und Wachstum, im zentralen Nervensystem, in der Herzfunktion und in der Hörfunktion festgestellt werden. Jedoch wurde häufiger eine Frühgeburtlichkeit verzeichnet, die mit einer Beeinträchtigung in der kognitiven Entwicklung einhergeht.(124) Eine Exposition von Chemotherapeutika im Uterus wurde mit einem geringen Risikoanstieg für vorzeitigen Blasensprung (3% vs 0%) und vorzeitige Wehentätigkeit (6% vs 2%) assoziiert.(53)

Die größten und aktuellsten Studien zeigen ein durchschnittliches Geburtsalter von 36 bis 37 Wochen, was bedeutet, dass ein signifikanter Anteil von Patientinnen vorzeitig gebären.(53,92) Die Frühgeburtlichkeit hat einen bedeutenden Einfluss auf das neuropsychologische Outcome, deshalb soll eine iatrogene Frühgeburt, wenn möglich, verhindert werden. Eine Therapie während der Schwangerschaft kann möglicherweise helfen eine normale Schwangerschaftsdauer zu erreichen und ein reifes Neugeborenes zu entbinden.(8)

¹⁷ Follow-up im Alter von 9 bis 29 Jahren, durchschnittlich 17 Jahre

1.9 Prognose der Mutter

Pr-PC wird seltener mit einem Stadium 1 Tumor diagnostiziert. Die Wahrscheinlichkeit für ein fortgeschrittenes Stadium bei der Diagnose ist zweieinhalbmal so groß wie bei nichtschwangeren Patientinnen.(125,126) Dies resultiert in einem insgesamt schlechteren Outcome.(1) In einer großen kontrollierten Kohorten Studie mit 313 Patientinnen wurde, unter der Berücksichtigung von Tumorstadium, Prognosefaktoren und adjuvanter Therapie, eine gleiche Überlebensrate bei Patientinnen mit Pr-BC verglichen mit non-Pr-BC erkannt.(127) Im Gegensatz zu Brustkrebs der innerhalb eines Jahres nach der Geburt diagnostiziert wurde, ist die Diagnose von Pr-BC kein unabhängiger schlechter Prognosefaktor, vorausgesetzt eine standardisierte Therapie wird verabreicht.(8) Die krankheitsfreie Überlebenszeit bei Brustkrebs im Frühstadium unterscheidet sich nicht bei Frauen, die eine Chemotherapie während der Schwangerschaft erhalten haben, von der die eine Chemotherapie erst nach der Geburt erhielten.(53)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign entspricht einer retrospektiven Analyse. Es wurden Patientendaten gesammelt und in eine Datenbank der University Hospitals in Leuven, Belgien eingeschleust. Die Daten werden vom International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (=INCIP), das unter der Federführung des Universitätsklinikum in Leuven steht, für große multizentrische Studien in Bezug auf Krebserkrankungen in Assoziation mit Schwangerschaften, verwendet.

2.2 Studienpopulation

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit einer Schwangerschaft/Geburt und gesichertem Mammakarzinom, welches innerhalb von zwei Jahren vor oder nach der Schwangerschaft/Geburt erstdiagnostiziert wurde. Dieser Zeitraum entspricht nicht dem definitionsgemäßen schwangerschaftsassozierten Brustkrebs (PA-BC), jedoch wurden so auch Patientinnen berücksichtigt bei denen ein Mammakarzinom vor der Schwangerschaft/Geburt diagnostiziert wurde und welche infolgedessen während der Schwangerschaft eine Brustkrebstherapie erhielten. Eine Patientin, bei der die Brustkrebsdiagnose und die Schwangerschaft viele Jahre auseinanderlagen, wurde zusätzlich eingeschlossen, weil sie während der Schwangerschaft eine Chemotherapie erhielt. Es wurden alle Patientinnen mit diesen Einschlusskriterien ermittelt, die seit systematischer Einführung vom Schwangerschaften- und Geburtendokumentationsprogramm PIA und dem klinikinternen elektronischen Krankenhausinformationssystem MEDOCS (= seit 2003) dokumentiert wurden. Es handelt sich nur um Patientinnen, die in den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) behandelt wurden und geboren haben. Die meisten Patientinnen wurden im Universitätsklinikum Graz betreut.

2.3 Datengewinnung

Die relevanten Patientendaten bezüglich der Krebserkrankung und deren Therapie wurden mit MEDOCS ermittelt und die Daten über die Schwangerschaften und Geburten über PIA.

Die folgenden Parameter wurden für die internationale Registrationsstudie, welche vom INCIP durchgeführt wird, gefordert¹⁸:

Informationen über die Mutter:

- **Geburtsdatum**
- medizinische Vorerkrankungen
- familiäre Erkrankungen
- Größe und Gewicht (zum Zeitpunkt der Diagnose und am Beginn und Ende der Schwangerschaft)
- **Anzahl der bisherigen Schwangerschaften und Geburten**
- Gewohnheiten (Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum)
- BRCA 1/2 Mutation
- Hormonelle Kontrazeption
- Jahr der Menarche
- Menstruationszyklus (regelmäßig, unregelmäßig, Amenorrhoe)
- Stillanamnese

Informationen über das Mammakarzinom:

- **Datum der Erstdiagnose**
- **Subtyp des Karzinoms** (invasiv duktales Adenokarzinom, invasiv lobuläres Adenokarzinom, NST, Mammasarkom, DCIS, andere)
- Präsentierende Symptome (symptomatisch oder asymptomatisch)
 - Knoten, Mastitis, Orangenhaut, Mamillensekretion, Hohlwarze, andere
- **TNM- Staging** (klinisch und pathologisch)
- Tumorpathologie (Tumorgroße, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Ki67-Status, Lymphovaskuläre Invasion)
- Tumormarker (CA 15.3)
- Technische Untersuchungen

¹⁸ Die wichtigsten Informationen für die Studie wurden fett markiert.

Informationen über die Therapie:

- **Fruchtbarkeiterhaltende Behandlung**
- **Chirurgie** (brusterhaltende Operation, Mastektomie, Sentinel-Lymphknoten Biopsie, axilläre Lymphektomie)
- **Chemotherapie** (Datum, verwendete Regime, Anzahl der Zyklen, Chemotherapeutika-Dosierungen und Bemerkungen)
- **Radiotherapie** (Start- und Enddatum, Gesamtdosis, Bestrahlungsfeld und Bemerkungen)
- **Andere Behandlungen** (Anti-Hormontherapie, Anti-HER2-Therapie, Biologikals)

Geburtshilfliche Informationen:

- **Anzahl der Aborte, Schwangerschaften, Geburten und Fehlgeburten**
- Zeugung (natürlich, künstliche Befruchtung)
- Einling- oder Mehrlingsschwangerschaft
- **Geburtsstermin** (Datum, errechnet mit Datum der letzten Periode oder per Ultraschall)
- **Beziehung zwischen Schwangerschaft und Karzinom** (zeitlich und in Bezug auf Therapien)
- **Schwangerschaftsausgang** (Lebendgeburt, Fehlgeburt, Totgeburt, Abbruch oder ektopische Schwangerschaft)
- Untersuchungen und Komplikationen während der Schwangerschaft

Informationen zur Geburt:

- **Geburtsdatum**
- **Entbindung** (spontan, induziert, Kaiserschnitt, Gründe für jeweilige Entbindung)
- Placenta (Gewicht, histologische Auffälligkeiten, Metastasen)

Informationen über das Neugeborene:

- Geschlecht
- Größe und **Gewicht**
- **Apgar Scores** (1,5 und 10min)
- Nabelschnurblut (arteriell und venös, pH und Base excess)

- **Abnormitäten bei der physikalischen Untersuchung**
- **Kongenitale Malformationen**
- Abnormitäten bei der neurologischen Untersuchung
- **Hospitalisierung in der neonatologischen Abteilung** (Anzahl der Tage, Grund der Aufnahme)

Verlaufsbeobachtung:

- **Follow-up Datum**
- Follow-up Zeit (seit Erstdiagnose)
- **Aktueller Zustand** (Remission, fortlaufende Ersttherapie, persistierende Erkrankung, Rezidiv, Tod der Patientin)
- **Ist oder war die Patientin schwanger im letzten Jahr?** (Ja oder Nein)

Einige Parameter, die für das INCIP-Register vorgesehen waren, konnten anhand der vorliegenden Daten nicht erhoben werden.

2.4 Dateneintragung im INCIP

Die Daten wurden in die Internetplattform von INCIP mit einem Zugang des Universitätsklinikum Graz eingetragen. Alle Daten wurden anonymisiert und jede Patientin wurde mit einem Code gekennzeichnet.

2.5 Datendarstellung

Die Darstellung der Daten erfolgte mittels Excel mit Balken- und Boxplot-Diagrammen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Allgemein

In die Datenerhebung miteingeschlossen wurden neunzehn Frauen. Davon gehören elf Frauen zur Gruppe des PP-BC, also jener bei denen ein Mammakarzinom innerhalb von 2 Jahren nach der Geburt diagnostiziert wurde. Eine Frau der PP-BC Gruppe wurde 7 Monate nach der Diagnose nochmals schwanger. Sie entschied sich aufgrund der Erkrankung und Therapie zu einem Schwangerschaftsabbruch. Bei sieben Frauen wurde das Karzinom direkt während der Schwangerschaft entdeckt (Pr-BC). Eine weitere Patientin wurde noch zusätzlich miteingeschlossen, obwohl der Abstand zwischen diagnostiziertem Mammakarzinom und Geburt nicht den zeitlichen Einschlusskriterien entsprach. Diese hatte aufgrund von aufgetretenen Knochenmetastasen in der Halswirbelsäule eine Chemotherapie während der Schwangerschaft erhalten. Die Patientin wurde in die Gruppe non-PA-BC eingeordnet.

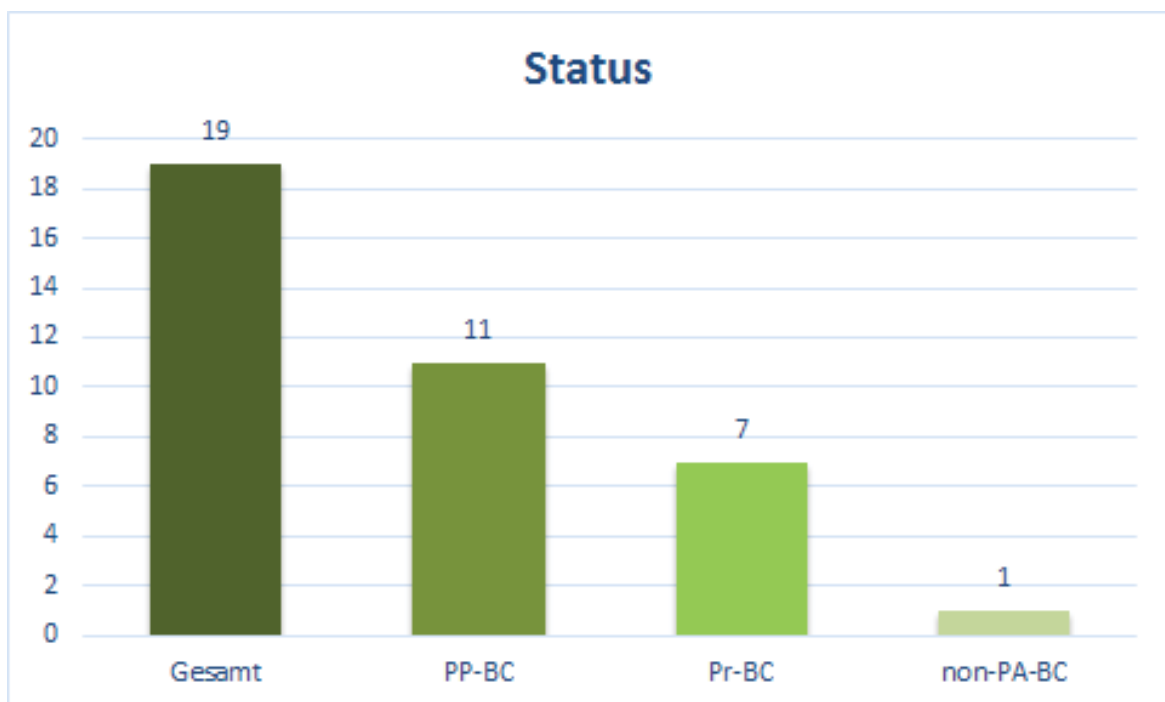


Abbildung 2: Gruppeneinteilung nach Zusammenhang zwischen Geburt und diagnostiziertem Karzinom

Patientenalter

Das Durchschnittsalter der gesamten neunzehn Frauen bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms liegt bei 33,2 Jahren, wobei die jüngste 26 Jahre und die älteste 38,3 Jahre alt war. In der Gruppe der PP-BC liegt sie bei 33,8 Jahren, beim Pr-BC bei 32,7 Jahren und die Patientin mit non-PA-BC war 31,4 Jahre alt.

3.2 Onkologische Daten

Symptome

Alle Patientinnen, bei denen Informationen über die klinischen Symptome, die zur weiteren Mammadiagnostik führten, bekannt waren, präsentierten sich mit einem Knoten in der Brust. Eine Frau hatte zusätzlich eine Sekretion aus der Mamille. Eine weitere zusätzlich zum Knoten und der Mamillensekretion noch eine Mastitis. Eine andere Patientin präsentierte sich mit einem Knoten in der Brust und Husten, welcher durch die fortgeschrittene Lungenmetastasierung bedingt war.

Subtyp

Bei allen Patientinnen wurde ein invasiv duktales Mammakarzinom diagnostiziert, wobei sieben als NST „No specific typ“ und eines als muzinöser Typ eingeteilt wurde.

TNM

T-Tumorgröße

Die klinische T-Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung reicht bei den 19 Frauen von T1 bis T3. In der Tabelle 5 ist die Anzahl der Frauen mit der jeweiligen Tumorgröße aufgelistet, in Klammer befindet sich der Prozentsatz in Bezug auf die jeweilige Gruppe.

Lymphknotenbefall

Bei etwas weniger als die Hälfte der Frauen bestand bei der Diagnoseuntersuchung eine tastbare Lymphknotenmasse.

Fernmetastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnose besteht bei einer Frau der PP-BC Gruppe und einer der Pr-BC Gruppe bereits eine Fernmetastasierung. Bei beiden ist die Lunge und die Leber betroffen. Bei vier weiteren Frauen (zwei PP-BC, eine Pr-BC und die non-PA-BC), metastasierte der Primärtumor im Laufe der Jahre, bei ihnen wurden Knochen-, Hirn- und/oder Lungenmetastasen nachgewiesen.

Tabelle 5: TNM-Klassifikation der Patientengruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

	PP-BC	Pr-BC	non-PA-BC
T1	5 (45%)	0 (0%)	1 (100%)
T2	4 (36%)	4 (57%)	0 (0%)
T3	1 (9%)	3 (43%)	0 (0%)
Tx	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
N0	5 (45%)	4 (57%)	1 (100%)
N1	5 (45%)	3 (43%)	0 (0%)
Nx	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
M0	9 (82%)	5 (71%)	1 (100%)
M1	1 (9%)	1 (14%)	0 (0%)
Mx	1 (9%)	1 (14%)	0 (0%)

Die histopathologischen TNM-Daten werden hier nicht aufgezeigt, weil die Einteilung teilweise nach neoadjuvanter Chemotherapie erfolgt ist und somit die Daten der Frauen nicht vergleichbar sind.

Differenzierungsgrad

Die Mammakarzinome der Patientinnen sind alle mäßig bis gering differenziert. In den unterschiedlichen Gruppen gab es keinen Unterschied im Grading. Insgesamt gab es zwölf gering differenzierte (=G3) und sechs mäßig differenzierte (=G2) Karzinome. Bei einer Patientin ist der Differenzierungsgrad unbekannt.

Rezeptorstatus

Alle Daten zum Hormonrezeptor-, sowie auch zum HER2-Status sind bekannt. In der Abbildung 3 sind die verschiedenen Status in Prozentsätzen jeweils in Bezug auf die eigene Gruppe und deren Patientenzahl zur besseren Vergleichbarkeit angegeben.

Östrogen

Ungefähr die Hälfte der gesamten Patientinnen ist ER-positiv (9 von 19). In der Gruppe der postpartum diagnostizierten Mammakarzinom-Patientinnen (PP-BC) sind 7 von 11 positiv und 4 negativ. In der Gruppe der Frauen, die ihre Diagnose während der Schwangerschaft bekommen haben (Pr-BC) sind 2 ER-positiv und 5

negativ. Die nicht schwangerschaftsassozierte Patientin (non-PA-BC) ist ER-negativ.

Progesteron

Beim Progesteronrezeptorstatus sind die Ergebnisse ähnlich wie beim Östrogen, 10 von 19 Frauen sind PR-positiv. In der PP-BC Gruppe sind 7 von 11 PR-positiv, in der Pr-BC Gruppe 2 von 7. Die non-PA-BC Patientin ist PR-positiv.

HER2

Von den gesamten Patientinnen sind dreiviertel der Frauen HER-2 negativ (14 von 19). In der PP-BC Gruppe sind 82% (9 von 11) und in der Pr-BC Gruppe 72% (5 von 7) negativ. Die non-PA-BC Patientin ist HER2 positiv.

Triple negativ

Von den 19 Frauen haben 6 ein triple-negatives Mammakarzinom. Aufgeteilt in den Gruppen sind 18% der PP-BC und 57% der Pr-BC Patientinnen triple-negativ.

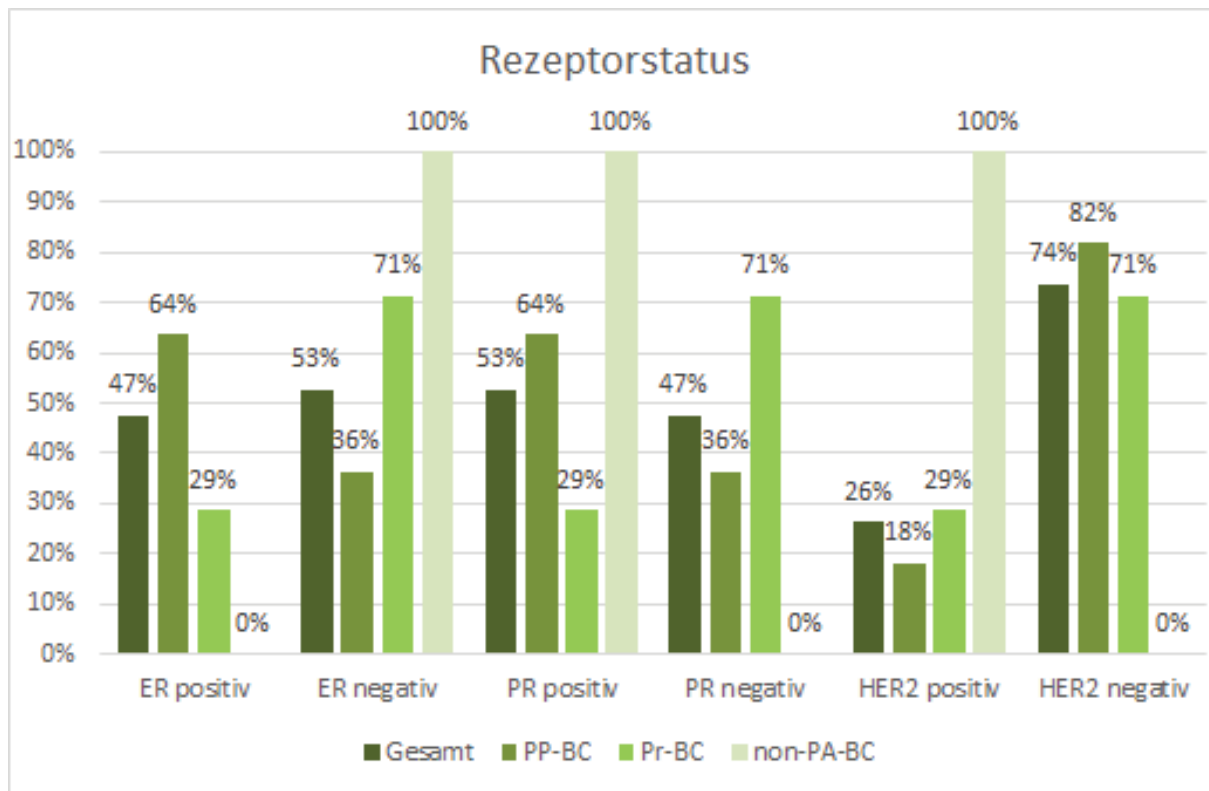


Abbildung 3: Rezeptorstatus der einzelnen Gruppen

3.3 Daten über die Therapie

Operation

Alle Patientinnen wurden operiert, bis auf eine Frau, welche zum Diagnosezeitpunkt schon Fernmetastasen hatte. Die Operationen reichten von Lumpektomie zu Mastektomie und von Sentinelknotenentfernung bis zur kompletten axillären Lymphkotenausräumung.

Nur eine Frau wurde während der Schwangerschaft operiert, sie hatte eine Mastektomie und eine axilläre Dissektion. Die Operation fand acht Wochen vor der Geburt und ca. zwei Monate nach der Diagnosestellung statt, die Mutter befand sich zu diesem Zeitpunkt in der 27.Schwangerschaftswoche.

Alle anderen Frauen wurden nicht im Zeitraum der Schwangerschaft operiert. Zwei Patientinnen wurden wenige Tage nach der Geburt operiert.

Chemotherapie

Alle 19 Frauen haben eine Chemotherapie erhalten, davon waren sieben währenddessen schwanger. In der Tabelle 6 und 7 finden sich Daten der sieben Patientinnen über das Alter der Kinder bei Diagnosestellung, der verabreichten Chemotherapeutika, die Anzahl an Chemotherapiezyklen, in welchem Schwangerschaftstrimester die Chemotherapie verabreicht wurde, in welcher SSW die erste und die letzte Chemotherapie war, wieviel Zeit zwischen der letzten Chemotherapie und der Geburt verging und in welcher SSW die Kinder auf die Welt kamen.

Aus der Pr-BC Gruppe, wurden sechs von sieben während der Schwangerschaft mit einer Chemotherapie therapiert. Zusätzlich wurde noch eine Frau, welche die Diagnose Mammakarzinom schon viele Jahre vor der Schwangerschaft hatte, aufgrund eines Rezidivs und Knochenmetastasen während der Schwangerschaft mit einer Chemotherapie behandelt.

Die Frauen erhielten ihre Diagnose im zweiten (zwischen der 13+2 und der 24+5 SSW) bzw. eine davon im dritten Trimester (33+1). Die Chemotherapie wurde bei allen im zweiten und/oder dritten Trimester verabreicht. Es wurden dabei Taxane, Anthrazykline und Cyclophosphamid als Chemotherapeutika verwendet. Drei Patientinnen haben ein AC-Schema¹⁹ erhalten, eine davon gefolgt von einem

¹⁹ AC-Schema: Adriamycin=Doxorubicin plus Cyclophosphamid

Zyklus Taxotere²⁰. Drei weitere Patientinnen haben ein EC-Schema²¹ erhalten, davon hat eine darauffolgend drei Zyklen Taxotere und eine andere zwei Zyklen Taxol²² bekommen. Eine Patientin wurde ausschließlich mit Taxol in der Schwangerschaft therapiert. Die Zeit zwischen der letzten Chemotherapie und der Geburt lag bei 10,17,21,23,24,24 und 31 Tagen. Laut den aktuellen Empfehlungen sollte zwischen der Geburt und der letzten verabreichten Chemotherapie drei Wochen liegen.

Die eine Pr-BC Patientin, welche keine Chemotherapie während der Schwangerschaft bekam, erhielt die Diagnose zehn Tage vor der Geburt ihres Kindes, welches in der 37+5 SSW unter Einleitung auf die Welt kam. Eine Einleitung der Geburt und ein verschieben der Chemotherapie auf postnatal entspricht dem aktuellen Vorgehen bei einer Diagnose in dieser fortgeschrittenen Schwangerschaftswoche.

Tabelle 6: Teil 1- Daten zur Chemotherapie während der Schwangerschaft

	SSW zum Diagnosezeitpunkt	Chemotherapie im Trimester	verabreichte Chemotherapeutika	Anzahl an Gesamtzyklen
1	21+1	2	AC (1), Taxotere (1)	2
2	33+1	3	AC (1)	1
3	13+2	2+3	EC (3), Taxotere (3)	6
4	17+3	2+3	EC (3), Taxol (2)	5
5	16+1	2+3	Taxol (2)	2
6	22+1	2+3	EC (3)	3
7	24+5	2+3	AC (4)	4

²⁰ =Docetaxel

²¹ EC-Schema: Epirubicin plus Cyclophosphamid

²² =Paclitaxel

Tabelle 7: Teil 2- Daten zur Chemotherapie während der Schwangerschaft

	SSW bei erster / letzter Chemotherapie	Zeit zwischen letzter Chemotherapie und Geburt	Geburtsalter
1	23+1 / 26+1	10 Tage	27+3
2	34+1	23 Tage	37+2
3	15+2 / 30+2	31 Tage	34+4
4	17+6 / 32+2	17 Tage	34+4
5	25+5 / 28+6	24 Tage	32+1
6	25+1 / 33+6	24 Tage	37+1
7	25+3 / 34+2	21 Tage	37+1

Radiotherapie

Eine Radiotherapie wurde bei 14 von 19 Frauen durchgeführt. Eine der Frauen war zu diesem Zeitpunkt schwanger. Sie bekam zwischen der 20. und 24. SSW eine palliative Bestrahlung der Halswirbelsäule, wegen schmerzhaften Knochenmetastasen. Die anderen Patientinnen waren nicht schwanger und wurden nach der Operation und Chemotherapie bestrahlt. Die Brust oder die Brustwand wurde mit einer Dosis von 50-60Gy bestrahlt. Eine Patientin erhielt eine palliative Strahlentherapie, bei zwei weiteren wurden zusätzlich zur Brust auch Knochenmetastasen bestrahlt, bei einer davon auch das Gehirn aufgrund von einer Metastasierung.

Anti-Hormontherapie

Von den 19 Patientinnen haben 11 aufgrund ihres Hormonrezeptorstatus eine Anti-Hormontherapie erhalten.

Keine der Patientinnen wurde während der Schwangerschaft mit einer Anti-Hormontherapie behandelt. Alle haben die Therapie nach der Geburt erhalten, außer einer Patientin. Sie wurde ein Jahr nach der fünffährigen Einnahme von Tamoxifen schwanger. Drei Jahre nach der Geburt wurde sie, aufgrund von einer fortschreitenden Metastasierung, mit einem Aromatase-Inhibitor behandelt.

Am häufigsten (7 von 11 Patientinnen) wurde eine Kombination von Tamoxifen, für fünf Jahre peroral einmal täglich, und GnRH-Analoga²³, für drei Jahre subcutan einmal im Monat, verschrieben. Eine Patientin bekam zusätzlich zum Tamoxifen und dem GnRH-Analoga noch einen Aromatase-Inhibitor. Zwei Patientinnen mit einer Tamoxifen-Therapie sind ER-negativ und PR-positiv, alle anderen sind ER- und PR-positiv.

Zwei Frauen wurden mit einem Aromatase-Inhibitor in Kombination mit einem GnRH-Analoga therapiert. Eine Patientin wurde, nach einer beidseitigen Adnexektomie nur mit einem Aromatase-Inhibitor behandelt.

Alle fünf Patientinnen, die einen Aromatase-Inhibitor bekommen haben, haben einen Lymphknotenbefall, beziehungsweise eine hat Lungen- und Knochenmetastasen.

Anti-HER2-Therapie

Von den Frauen sind fünf HER2-positiv und vier davon haben eine Anti-HER2-Therapie erhalten, zwei davon waren schwanger zum Zeitpunkt der Therapie. Die Therapie wurde mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab, Handelsname Herceptin, durchgeführt.

Beide Patientinnen, die während der Schwangerschaft eine Anti-HER2-Therapie erhielten, bekamen jeweils zwei Zyklen Herceptin. Der erste Zyklus wurde in der 24+3 SSW bzw. in der 25+6 SSW verabreicht, der zweite in der 27+2 SSW bzw. in der 28+6 SSW. Beide Zyklen wurden jeweils gleichzeitig mit dem Chemotherapeutikum Taxotere bzw. Taxol gegeben. Bei beiden Frauen wurde ein Oligohydramnion diagnostiziert, bei einer in der 29+3 SSW und bei der anderen in der 32+0 SSW, woraufhin die Anti-HER2-Therapie abgebrochen und erst wieder nach der Geburt fortgeführt wurde.

Die anderen zwei Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Anti-HER2-Therapie nicht schwanger.

Eine Patientin, mit Hirnmetastasen bekam zusätzlich, außerhalb der Schwangerschaft, noch den Tyrosinkinase-Hemmer Lapatinib, welcher aufgrund seiner geringen Molekülgröße die Blut-Hirn-Schranke passieren kann.(128)

Andere Therapien

²³ =Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga

Fünf Patientinnen haben eine zusätzliche onkologische Therapie erhalten, davon aber keine während der Schwangerschaft. Alle von ihnen hatten ein metastasiertes Mammakarzinom, zwei davon mit Lymphknotenbefall, zwei mit Lungen- und Lebermetastasen und eine mit Lungen- und Knochenmetastasen.

Vier der fünf Frauen wurden mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab, Handelsname Avastin behandelt. Davon haben drei zusätzlich Capecitabin, Handelsname Xeloda bekommen. Eine Patientin, mit Lymphknotenmetastasen, hat den therapeutischen Impfstoff Tecemotide erhalten. Tecemotide ist eine Antigen-spezifische Immuntherapie gegen Krebs.(129)

3.4 Geburtshilfliche Daten

Es wurden 19 Kinder von 19 Frauen geboren. Davon sind zwölf reife Neugeborene²⁴ und sieben Frühgeburten²⁵.

Reife Neugeborene

Acht reife Neugeborene wurden von Frauen aus der Gruppe der PP-BC geboren. Davon kamen fünf spontan auf die Welt und drei bei einem geplanten Kaiserschnitt aufgrund von fetalen Disstress und einer Re-Sectio mit Sterilisationswunsch.

Vier reife Neugeborene wurden von Patientinnen der Gruppe Pr-BC geboren. Bei allen vieren wurde die Geburt aufgrund der Tumorerkrankung und der geplanten Therapie eingeleitet. Drei bekamen ihre Kinder nach der Einleitung spontan, bei einer musste aufgrund eines pathologischen Cardiotokogramms (CTG) eine Notsectio durchgeführt werden.

Das durchschnittliche Geburtsalter der reifen Neugeborenen in der Gruppe der Pr-BC beträgt 37+2 SSW und in der Gruppe der PP-BC 40+1 SSW.

In der Tabelle 8 sind alle Reifgeborenen gereiht nach ihrem Geburtsalter, beginnend mit den jüngsten, zur Übersicht angegeben. Die farbig unterlegten sind Neugeborene, dessen Mütter während der Schwangerschaft eine Chemotherapie erhielten.

²⁴ Reifes Neugeborenes= zwischen vollendeter 37.SSW und 42.SSW

²⁵ Frühgeburt \leq 36+6 SSW

Tabelle 8: Reife Neugeborene gereiht nach Geburtsalter

SSW	Gruppe	Entbindung	Grund für Einleitung/Seccio
37+1	Pr-BC	eingeleitet spontan	wegen weiterer Therapie
37+1	Pr-BC	eingeleitet spontan	wegen weiterer Therapie
37+2	Pr-BC	eingeleitet dann Notsectio	wegen weiterer Therapie
37+3	PP-BC	elektiver Kaiserschnitt	Re-Sectio und Sterilisation
37+5	Pr-BC	eingeleitet spontan	wegen weiterer Therapie
39+3	PP-BC	Spontan	
39+6	PP-BC	Spontan	
40+1	PP-BC	Spontan	
40+3	PP-BC	Spontan	
41+0	PP-BC	Spontan	
41+1	PP-BC	elektiver Kaiserschnitt	fetaler Disstress
41+2	PP-BC	elektiver Kaiserschnitt	fetaler Disstress

Frühgeborene

Drei Frühgeborene wurden von Frauen geboren, welche die Diagnose Mammakarzinom erst nach der Geburt erhalten hatten (PP-BC). Davon waren zwei spontane Geburten und ein Kind wurde per elektiven Kaiserschnitt aufgrund von fetalem Disstress zur Welt gebracht.

Die anderen vier Frühgeborenen wurden von Patientinnen geboren, die während der Schwangerschaft die Diagnose Mammakarzinom erhalten hatten (Pr-BC) bzw. von der non-PA-BC Patientin, die während der Schwangerschaft eine Chemotherapie aufgrund einer fortschreitenden Metastasierung erhalten hatte. Die letzteren vier Neugeborenen waren intrauterin einer Chemotherapie ausgesetzt und wurden durch einen geplanten Kaiserschnitt wegen der mütterlichen Tumorerkrankung und der weiteren Therapie zur Welt gebracht. Bei einem Kind bestand zusätzlich ein Oligohydramnion, vermutlich wegen der Herceptin Therapie der Mutter.

Das Durchschnittsalter bei der Geburt in der Gruppe der Pr-BC und der non-PA-BC beträgt 32+1 SSW und in der PP-BC Gruppe 36+0.

In der Tabelle 9 sind alle Frühgeborenen gereiht nach ihrem Geburtsalter, beginnend mit den jüngsten, zur Übersicht angegeben. Die farbige unterlegten wurden pränatal mit einer Chemotherapie exponiert.

Tabelle 9: Frühgeborene gereiht nach Geburtsalter

SSW	Gruppe	Entbindung	Grund für Kaiserschnitt
27+3	Pr-BC	elektiver Kaiserschnitt	progressiver Tumorwachstum
32+1	non-PA-BC	elektiver Kaiserschnitt	wegen weiterer Therapie aufgrund von Metastasen
34+4	Pr-BC	elektiver Kaiserschnitt	wegen Mammakarzinom und Oligohydramnion
34+4	Pr-BC	elektiver Kaiserschnitt	wegen weiterer Therapie
35+4	PP-BC	elektiver Kaiserschnitt	fetaler Disstress
35+5	PP-BC	spontan	
36+5	PP-BC	spontan	

Insgesamt beträgt das Durchschnittsalter bei der Geburt der Kinder, deren Mütter pränatal mit Chemotherapeutika therapiert wurden und/oder in der Schwangerschaft die Diagnose Mammakarzinom erhielten, 34+5 SSW. Das Alter der Kinder, die nicht einer Chemotherapie ausgesetzt waren und deren Mütter die Diagnose nicht in der Schwangerschaft erhielten, 39+0 SSW.

3.5 Daten der geborenen Kinder

Gewicht

Das Geburtsgewicht wurde in Abhängigkeit von Geschlecht und dem Geburtsalter in Perzentilen angegeben. Verwendet wurden die Geburtsperzentilen nach Voigt et al. aus dem Jahr 2006.(130) In der Abbildung 4 sind Boxplot-Diagramme der Gewichts-Perzentilen dargestellt. Der oberste Wert ist der größte Wert, der unterste der kleinste Wert der Gruppe. Der horizontale Strich in der Box entspricht dem Median, der mit einem Kreuz dargestellte Wert ist der Mittelwert. Die Werte wurden vier Gruppen zu geordnet. Es wird unterschieden zwischen Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Chemotherapie erhielten und jenen, deren Mütter keine Therapie während der Schwangerschaft hatten. Diese zwei Gruppen wurden jeweils nochmals unterteilt in Neugeborene, die reif und jene die zu früh zur Welt kamen.

Bei den Neugeborenen, deren Mütter die Chemotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten, gab es kein Gewicht unter der 12. Perzentile. Bei

den Neugeborenen, deren Mütter keine Therapie erhalten hatten, gab es vier Kinder unter der 10. Perzentile.

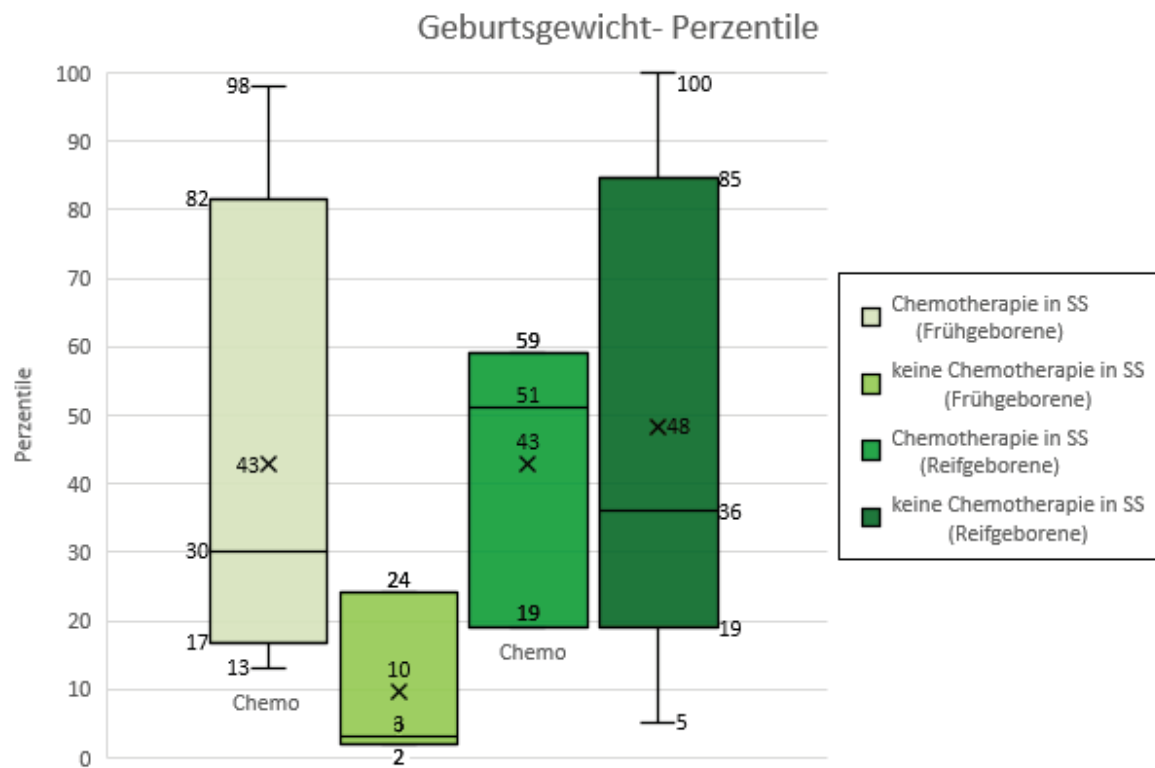


Abbildung 4: Geburtsgewicht- Perzentilen

Größe und Kopfumfang

Daten über die Körpergröße konnten bei 16 und über den Kopfumfang bei 15 Neugeborenen erhoben werden.

In der Abbildung 5 sind Boxplot-Diagramme der Größen-Perzentilen dargestellt. Die Kinder, die pränatal mit einer Chemotherapie exponiert wurden, hatten durchschnittlich eine kleinere Körpergröße, in Relation zu ihrem Geburtsalter, als die, die keine Exposition hatten. Jedoch lag keines der exponierten Kinder unter der 7. Perzentile.

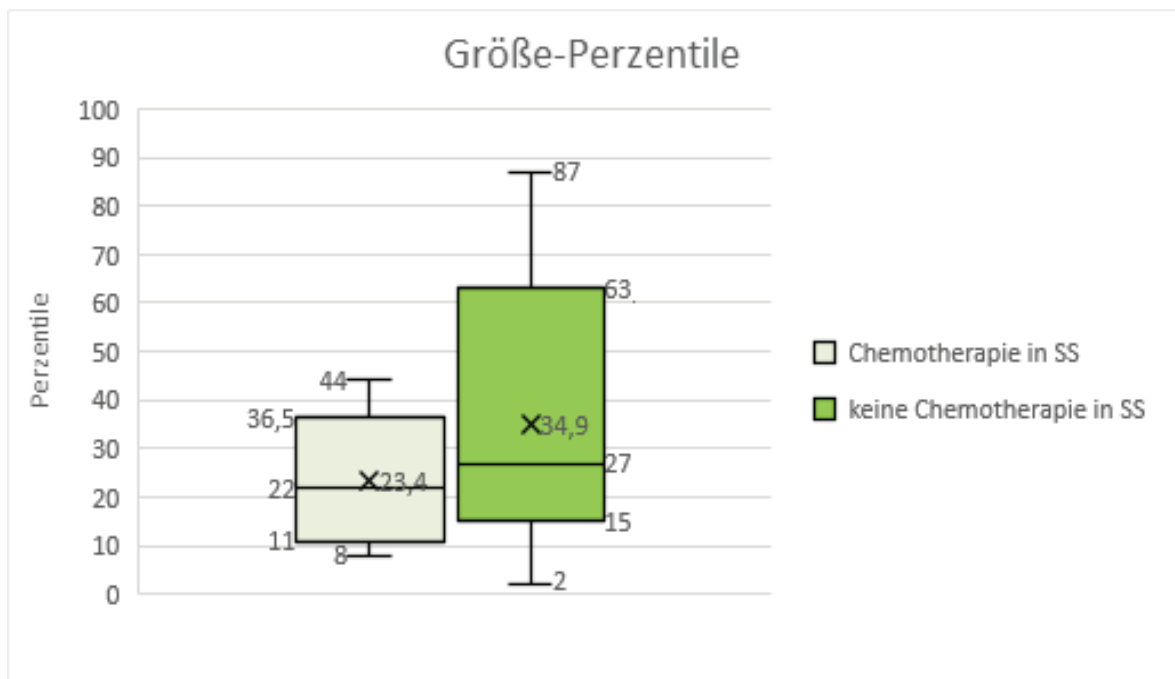


Abbildung 5: Körpergröße der Neugeborenen

In der Tabelle 10 sind die Daten über das Geburtsalter, das Geschlecht, das Gewicht, die Größe, den Kopfumfang und den Zusammenhang mit einer Chemotherapie aufgelistet. In Klammer steht jeweils die dazugehörige Perzentile. Die Daten sind nach dem Geburtsalter aufsteigend gereiht

Tabelle 10: Geschlecht, Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen, P.= Perzentile

SSW	Geschlecht	Gewicht [g]	Größe [cm]	Kopfumfang [cm]	Chemo
27+3	♀	866 (32.P)	/	/	Ja
32+1	♂	1460 (13.P)	39 (8.P)	29 (21.P)	Ja
34+4	♀	2144 (28.P)	45 (29.P)	32 (44.P)	Ja
34+4	♂	3380 (98.P)	49 (22.P)	34 (32.P)	Ja
35+4	♂	1870 (2.P)	/	/	Nein
35+5	♂	2478 (24.P)	46 (15.P)	32 (16.P)	Nein
36+5	♂	2180 (3.P)	47 (12.P)	37 (96.P)	Nein
37+1	♀	2620 (19.P)	47 (14.P)	33 (25.P)	Ja
37+1	♂	3232 (59.P)	50 (44.P)	35 (64.P)	Ja
37+2	♀	3044 (51.P)	/	/	Ja
37+3	♀	2826 (29.P)	48 (21.P)	33 (21.P)	Nein
37+5	♀	3060 (33.P)	46 (2.P)	36 (81.P)	Nein
39+3	♀	2840 (9.P)	50 (27.P)	34 (29.P)	Nein
39+6	♂	3650 (54.P)	52 (43.P)	35 (33.P)	Nein
40+1	♂	4408 (100.P)	53 (87.P)	37 (96.P)	Nein
40+3	♂	2922 (5.P)	51 (22.P)	33 (2.P)	Nein
41+0	♀	3420 (36.P)	51 (29.P)	/	Nein
41+1	♀	3910 (77.P)	53 (63.P)	37 (91.P)	Nein
41+2	♀	4200 (92.P)	53 (63.P)	36 (72.P)	Nein

APGAR-Score

Alle, bis auf vier, Neugeborene hatten einen APGAR-Score von 9/10/10 nach 1, 5 und 10 Minuten.

Die anderen vier Kinder sind in Tabelle 10 mit ihrem APGAR-Score, dem Alter, ob eine Chemotherapie während der Schwangerschaft verabreicht wurde und mit zusätzlichen Informationen über eine Aufnahme auf der Neonatologie zusammengefasst.

Tabelle 11: APGAR-Scores, Neo= Neonatologie

APGAR	SSW	Chemo während SS	Zusatzinformationen
3/8/10	37+2	Ja	nicht auf Neo
6/10/10	27+3	Ja	auf Neo wegen Frühgeburtlichkeit
8/9/9	34+4	Ja	auf Neo wegen Frühgeburtlichkeit
8/9/10	35+4	Nein	auf Neo wegen niedrigen Geburtsgewicht

Outcome der Neugeborenen

Von vier Kindern ist bekannt, dass sie nach der Geburt auf der Neonatologie versorgt werden mussten. In der Tabelle 11 sind drei Neugeborene mit dem Grund für die Aufnahme angegeben.

Ein Kind, geboren in der 32+1 SSW, musste nach der Geburt für sechs Wochen stationär auf die Neonatologie bzw. auf die neonatologische Intensivstation. Es litt postnatal unter einer massiven early-onset-Sepsis mit Anurie und ausgeprägter Kreislaufhypotonie, unter einem Atemnotsyndrom (IRDS Grad 3), unter einem Morphin-Entzug und hatte sonographisch einen kongenitalen Nierenkortexschaden. Die Mutter des Neugeborenen bekam in der Schwangerschaft, aufgrund von diagnostizierten Knochenmetastasen, zwei Zyklen Taxol und Herceptin, eine Morphin Schmerztherapie sowie eine palliative Bestrahlung der Halswirbelsäule. Das Kind wurde bis zum sechsten Lebensjahr hinsichtlich seiner Gesundheit und der altersgemäßen Entwicklung beobachtet. Bei keiner Untersuchung konnte eine Auffälligkeit festgestellt werden.

3.6 Follow-up der Mütter

Fünf Frauen sind wegen der fortschreitenden Metastasierung des Mammakarzinoms verstorben.

Eine Frau hat multiple Knochenmetastasen und Hautmetastasen, welche mittels Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurden. Sie fühlt sich derzeit, stand August 2016, wohl, lehnt eine weitere Chemotherapie ab und gibt an, sich alternativ behandeln zu lassen. Außerdem möchte sie keine weiteren Kontrollen mehr auf der onkologischen Brustambulanz, weshalb es kein Follow-up mehr gibt. Im Juni 2017 war sie auf der plastischen Chirurgie für eine Mammarekonstruktion mit Latissimus dorsi-Lappen.

Bei fünf Frauen gibt es, zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, keinen Hinweis auf ein Rezidiv. Sie befinden sich aber weiterhin in laufender Ersttherapie. Drei von ihnen bekommen einen selektiven Estrogenrezeptormodulator in Kombination mit einem GnRH-Analoga. Eine hat einen Aromatase-Inhibitor mit einem GnRH-Analoga und eine bekommt nur einen Aromatase-Inhibitor.

Eine Patientin ist rezidivfrei, hat aber die empfohlene Anti-Hormontherapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.

Sieben weitere Frauen sind rezidivfrei und bekommen keine Therapie mehr. Zwei davon sind wegen der langen rezidivfreien Zeitspanne aus der Nachsorge entlassen.

In der Tabelle 12 sind alle Frauen mit ihrem Alter zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bzw. des letzten Follow-up, der Zeit zwischen Diagnosestellung und letztem Follow-up, ihre Gruppe und dem aktuellen Stand aufgelistet.

In der Abbildung sind nochmal alle 19 Frauen mit ihrem aktuellen Status zusammengefasst.

Tabelle 12: Follow-up der Frauen, a= Jahre, d= Tage

Alter	Zeit seit der Diagnose	Gruppe	aktueller Stand
35a	130d	Pr-BC	verstorben am Mammakarzinom
30a	2a 45d	PP-BC	verstorben am Mammakarzinom
39a	3a 328d	PP-BC	verstorben am Mammakarzinom
37a	4a 170d	Pr-BC	verstorben am Mammakarzinom
42a	10a 279d	non-PA-BC	verstorben am Mammakarzinom
34a	8a 86d	PP-BC	Progressive Tumorerkrankung, keine weitere Therapie gewünscht
37a	2a 84d	PP-BC	Laufende Anti-Hormontherapie, derzeit rezidivfrei
34a	2a 145d	PP-BC	Laufende Anti-Hormontherapie, derzeit rezidivfrei
31a	2a 297d	Pr-BC	Laufende Anti-Hormontherapie, derzeit rezidivfrei
41a	3a 159d	PP-BC	Laufende Anti-Hormontherapie, derzeit rezidivfrei
38a	5a 12d	PP-BC	Laufende Anti-Hormontherapie, derzeit rezidivfrei
32a	3a 182d	Pr-BC	Anti-Hormontherapie abgebrochen, derzeit rezidivfrei
36a	1a 341d	Pr-BC	keine Therapie, rezidivfrei
36a	1a 349d	Pr-BC	keine Therapie, rezidivfrei
44a	5a 23d	PP-BC	keine Therapie, rezidivfrei
41a	5a 191d	PP-BC	keine Therapie, rezidivfrei
41a	7a 168d	Pr-BC	keine Therapie, rezidivfrei
45a	10a 90d	PP-BC	Rezidivfrei, aus Nachsorge entlassen
42a	10a 206d	PP-BC	Rezidivfrei, aus Nachsorge entlassen

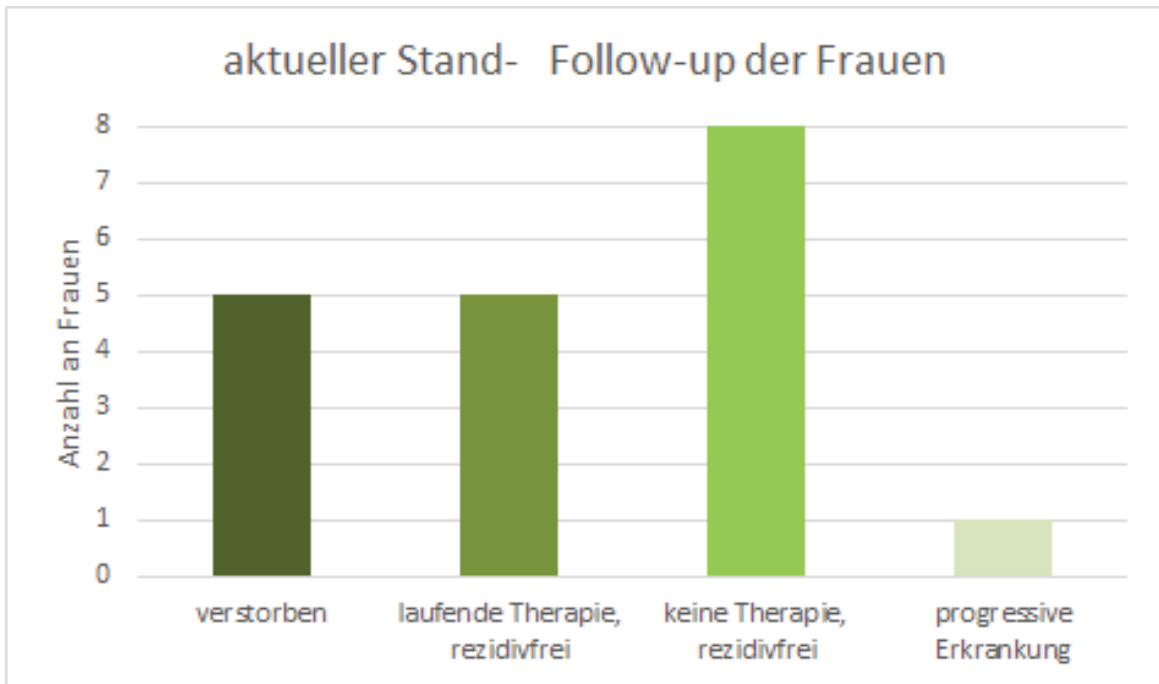


Abbildung 6: Follow-up der Mütter

4 Diskussion

Das Mammakarzinom in der Schwangerschaft unterscheidet sich in seiner Tumorbilogie nicht von dem non-Pr-BC gleichaltriger Patientinnen. (18–26) Die anhand der Tumorklassifikation erhobenen Daten bezüglich der Häufigkeiten histologischer Typen, dem Differenzierungsgrad und dem Rezeptorstatus sind im Wesentlichen identisch mit jenen, welche in der Literatur beschrieben sind. Das typische schwangerschaftsassozierte Mammakarzinom ist ein invasiv duktales Karzinom, gering bis mäßig differenziert und zu einem Drittel ER-, PR- und HER2-Rezeptor positiv. Es ist schwieriger zu diagnostizieren. Aus diesem Grund verzögert sich die Diagnosestellung und die Patientinnen haben häufiger fortgeschrittene Stadien als gleichaltrige nichtschwangere Frauen. Dies resultiert in einem insgesamt schlechteren Outcome.(1) Jedoch konnte anhand einer kontrollierten Studie mit 313 Patientinnen unter der Berücksichtigung von Tumorstadium, Prognosefaktor und adjuvanter Therapie, kein Unterschied in der Überlebensrate festgestellt werden.(127)

Die Patientinnen in dieser Arbeit präsentierten sich alle, wie auch in der Literatur beschrieben, mit einem tastbaren Knoten. Die Abklärung bei einem verdächtigen Befund der Brust sollte mittels Ultraschall und einer Core-Nadel-Biopsie erfolgen. Bei unklarem Befund kann zusätzlich eine Mammographie oder eine MRT durchgeführt werden.

Alle Patientinnen wurden während der Schwangerschaft nach den aktuellen Standards therapiert.

Eine Brustoperation und eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie kann während der gesamten Schwangerschaft durchgeführt werden.

Eine Chemotherapie ist ab dem zweiten Trimester bis zur 35. Schwangerschaftswoche möglich und sinnvoll. Das empfohlene Therapieschema mit Anthrazyklinen, Cyclophosphamiden und Taxanen wurde bei drei von sieben Patientinnen verabreicht, die anderen vier bekamen entweder nur Anthrazykline und Cyclophosphamide oder nur Taxane. Aufgrund der fetalen Sicherheit im Zusammenhang mit dem transplazentären Transfer und dem wöchentlichen Verabreichungsschema, wird in der Literatur empfohlen, Paclitaxel anstatt Docetaxel anzuwenden. Jedoch zeigten sich in anderen Studien signifikant erniedrigte Paclitaxel-Serumlevel bei Schwangeren. Dies wirft die Frage auf, ob die

Serumlevel hoch genug sind, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen. Bei allen Patientinnen wurde die Chemotherapie im zweiten und/oder dritten Trimester verabreicht. Zwischen der Geburt und dem letzten Chemotherapiezyklus sollten mindestens drei Wochen liegen, was in zwei Fällen nicht erreicht werden konnte. Hier betrug der Abstand nur 10 und 17 Tage.

Eine Radiotherapie sollte im Regelfall erst postpartal erfolgen. Bei dringender Indikation kann sie unter Umständen vom ersten bis zur Mitte des zweiten Trimesters durchgeführt werden. Die Patientinnen, bei denen eine Strahlentherapie indiziert war, erhielten diese, mit Ausnahme von einer, außerhalb der Schwangerschaft. Diese eine Patientin wurde im zweiten Trimester an der Halswirbelsäule aufgrund von Metastasen bestrahlt.

Bei zwei Frauen wurde eine HER2-Therapie während der Schwangerschaft verabreicht, welche währenddessen nicht empfohlen, aber in Hochrisiko-Situationen in Erwägung gezogen werden kann. Bei beiden entstand unter Therapie ein Oligohydramnion, daher musste diese abgebrochen werden. In der Literatur wurden ähnliche Fälle beobachtet.

Eine Antihormontherapie, sowie verschiedene Biologicals sind erst nach der Geburt indiziert. Keine, der in der Studie eingeschlossenen Frauen, bekam während der Schwangerschaft eine derartige Therapie.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass Frauen mit schwangerschaftsassoziertem Brustkrebs vorzeitig gebären. Ähnliche Resultate konnten auch bei dieser retrospektiven Arbeit beobachtet werden.

Die Frühgeburtenrate bei krebserkrankten Frauen war im Allgemeinen höher als in der Vergleichsgruppe (34+5 vs. 39+0 SSW). Das niedrigere Geburtsalter der Kinder bei schwangeren Frauen mit Brustkrebs ist iatrogen verursacht. Alle acht Pr-BC Kinder wurden vorzeitig zur Welt gebracht. Bei vier wurde ein elektiver Kaiserschnitt durchgeführt, bei den anderen vier wurde die Geburt eingeleitet. Eine Frühgeburt wirkt sich auf das neuropsychologische Outcome aus und sollte deshalb vermieden werden.(124) Es ist ein schmaler Grat zwischen der bestmöglichen Therapie für die Mutter und das geringste Risiko für den Fetus. Jede Entscheidung muss individuell und unter genauester Aufklärung der Patientin erfolgen.

Das Langzeit-Outcome der therapieexponierten Neugeborenen konnte aufgrund fehlender Daten in den meisten Fällen nicht evaluiert werden. Erstrebenswert wäre ein standardisierter und dokumentierter Untersuchungsvorgang für Neugeborene

nach einer Therapie-Exposition. Dies würde Informationen bereitstellen, um die Therapie optimal für Mutter und Fetus anzupassen. Ein Follow-up der Kinder würde wichtige Daten über die Langzeitauswirkungen einer pränatalen Chemotherapie liefern und somit die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie erleichtern. Aus dem Follow-up der Mütter geht hervor, dass ein metastasiertes Mammakarzinom mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist. Von den sechs Patientinnen mit Fernmetastasen sind zum Zeitpunkt der Auswertung bereits fünf verstorben.

Die Thematik der psychischen Belastung von Schwangeren mit einem Mammakarzinom wurde in der Literatur und in dieser Arbeit nicht aufgegriffen, trotzdem möchte ich darauf hinweisen, dass dieser wichtige Aspekt nicht zu vernachlässigen ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass unter Berücksichtigung der fetalen Sicherheit eine Therapie in der Schwangerschaft möglich ist und es nicht notwendig ist, die Schwangerschaft abubrechen oder frühzeitig zu beenden.

Durch die steigende Rate von Spätgebärenden ist zu erwarten, dass die Rate an Schwangeren mit Krebserkrankungen zunehmen wird. Zahlreiche Forschungsarbeiten werden auf diesem Gebiet durchgeführt. Weshalb die Datenlage einem steten Wandel unterworfen und zu erwarten ist, dass sich diesbezügliche Handlungsempfehlungen noch mehrfach ändern werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *The Lancet*. Februar 2012;379(9815):570–9.
2. Statistik Austria. Statistik Austria- Brustkrebs [Internet]. 2014 [zitiert 3. Jänner 2017]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
3. Breast cancer incidence (invasive) statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [zitiert 3. Jänner 2017]. Verfügbar unter: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive>
4. Cancer survival for common cancers [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [zitiert 3. Jänner 2017]. Verfügbar unter: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival/common-cancers-compared>
5. Conell S. Young Australian women with breast cancer: Perspectives of their illness experiences [Internet] [PhD Thesis]. Queensland University of Technology; 2005. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123527/#ref3>
6. Wallack MK, Wolf JA, Bedwinek J, Denes AE, Glasgow G, Kumar B, u. a. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer*. März 1983;7(9):1–58.
7. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, Holdaway IM, Harvey VJ. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Int J Cancer*. 17. September 1996;67(6):751–5.
8. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, u. a. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol*. 1. November 2015;1(8):1145.
9. Lyons TR, O'Brien J, Borges VF, Conklin MW, Keely PJ, Eliceiri KW, u. a. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2. *Nat Med*. 7. August 2011;17(9):1109–15.
10. Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. Pregnancy and Breast Cancer: when They Collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. Juni 2009;14(2):87–98.
11. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, u. a. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer*. Oktober 2012;19(4):302–8.
12. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami H-O. Transient Increase in the Risk of Breast Cancer after Giving Birth. *N Engl J Med*. 7. Juli 1994;331(1):5–9.
13. MacMahon B. General Motors Cancer Research Prizewinners Laureates Lectures. Charles S. Mott Prize. Reproduction and cancer of the breast. *Cancer*. 15. Mai 1993;71(10):3185–8.
14. Russo J, Gusterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ. Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. März 1990;62(3):244–78.

15. Panagiotopoulou K, Katsouyanni K, Petridou E, Garas Y, Tzonou A, Trichopoulos D. Maternal age, parity, and pregnancy estrogens. *Cancer Causes Control CCC*. September 1990;1(2):119–24.
16. Bernstein L. Higher Maternal Levels of Free Estradiol in First Compared to Second Pregnancy: Early Gestational Differences. *JNCI J Natl Cancer Inst*. Juni 1986;(76.6):1035–9.
17. Hiddemann W, Herausgeber. Spezieller Teil: solide Tumoren, Lymphome, Leukämien ; mit 483 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2010. 796 S. (Die Onkologie).
18. Loibl S, Amant F, Kaufmann M, Ring A, Sileny H, Giermek J, u. a. Abstract S6-2: 313 Patients with Breast Cancer during Pregnancy — Results from a Prospective and Retrospective Registry (GBG-20/BIG02-03). *Cancer Res*. 15. Dezember 2010;70(24 Supplement):S6-2-S6-2.
19. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast Cancer During Pregnancy: Maternal and Fetal Outcomes. *Cancer J*. Jänner 2010;16(1):76–82.
20. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T, u. a. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res Gann*. November 1992;83(11):1143–9.
21. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, Stankusova H, Chod J, Robova H, u. a. Presentation, Management and Outcome of 32 Patients with Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Breast J*. September 2009;15(5):461–7.
22. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, u. a. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 15. September 2006;107(6):1219–26.
23. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 1. September 2003;98(5):1055–60.
24. Lilleng P, Nesland JM, Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch*. 1. Juli 2003;443(1):44–50.
25. Shousha S. Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med*. Juli 2000;124(7):1053–60.
26. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*. 15. April 1993;71(8):2499–506.
27. Goerke K, Valet A, Friedrich M. *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe: mit 113 Tabellen*. 7. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014. 353 S.
28. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Herausgeber. *Lehrbuch: Pathologie*. 5., vollst. überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 811-826 S.

29. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, u. a. Breast carcinoma during pregnancy: International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 15. Jänner 2006;106(2):237–46.
30. Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: mit klinisches Syndromen und Nomina Anatomica*. 266. neubearb. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter & Co; 2014.
31. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer, Herausgeber. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 309 S.
32. Wallwiener D, Grischke E-M, Brucker S, T̄aran F-A, Bastert G, Becker S, u. a., Herausgeber. *Gynäkologische Onkologie: mit 96 Abbildungen und 52 Tabellen*. 8., erweiterte und völlig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2017. 466 S.
33. Maru D, Middleton LP, Wang S, Valero V, Sahin A. HER-2/neu and p53 overexpression as biomarkers of breast carcinoma in women age 30 years and younger. *Cancer*. 1. März 2005;103(5):900–5.
34. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, u. a. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Februar 2002;13(2):273–9.
35. Weyerstahl T, Stauber M, Andergassen U, Beham A, Bergauer F, Brucker C, u. a. *Gynäkologie und Geburtshilfe: [mit Filmen zu Spontangeburt und sectio online ; + campus.thieme.de]*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 732 S. (Duale Reihe).
36. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health*. Oktober 2009;54(5):357–63.
37. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg Chic Ill 1960*. Jänner 2003;138(1):91–98; discussion 99.
38. Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol*. März 1996;87(3):414–8.
39. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, u. a. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. Dezember 2010;46(18):3158–68.
40. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. April 2008;108(3):333–8.
41. Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. Jänner 2006;26(1):1–4.
42. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2013;200(2):329–36.
43. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. Februar 2013;200(2):321–8.

44. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos EN, u. a. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. August 2008;34(8):837–43.
45. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, Kelly AM, Knoepp UD, Mazza MB, u. a. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol*. April 2012;198(4):778–84.
46. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D’Orsi CJ, Karellas A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology*. Februar 2008;246(2):434–43.
47. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, u. a. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys*. Jänner 1995;22(1):63–82.
48. Shellock FG, Kanal E. Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee. *J Magn Reson Imaging JMRI*. Februar 1991;1(1):97–101.
49. Oto A, Ernst R, Jesse MK, Chaljub G, Saade G. Magnetic resonance imaging of the chest, abdomen, and pelvis in the evaluation of pregnant patients with neoplasms. *Am J Perinatol*. April 2007;24(4):243–50.
50. Bellin M-F, Webb JAW, Van Der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of MR liver specific contrast media. *Eur Radiol*. August 2005;15(8):1607–14.
51. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG, Froelich JW, u. a. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol*. Juni 2007;188(6):1447–74.
52. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2004;11(4):339–42.
53. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, u. a. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*. September 2012;13(9):887–96.
54. Wohlfahrt J, Olsen JH, Melby M. Breast cancer risk after childbirth in young women with family history (Denmark). *Cancer Causes Control CCC*. März 2002;13(2):169–74.
55. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, u. a. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Februar 2015;33(4):304–11.
56. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. Mai 2005;6(5):328–33.
57. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol*. Februar 1997;70:130–9.
58. Ní Mhuireachtaigh R, O’Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth*. Februar 2006;18(1):60–6.

59. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol*. Juni 2007;8(6):536–44.
60. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg*. September 2005;190(3):467–73.
61. Cheek TG, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol*. Dezember 2009;52(4):535–45.
62. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, u. a. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost*. Mai 1999;81(5):668–72.
63. Gümüş N. Severe influence of early pregnancy on newly reconstructed breast. *Breast Edinb Scotl*. August 2008;17(4):429–31.
64. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, u. a. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jänner 2010;37(1):78–83.
65. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, u. a. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. September 2004;15(9):1348–51.
66. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juli 2006;47(7):1202–8.
67. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, u. a. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*. Juni 2008;14(3):250–4.
68. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP*. 2000;30(1):iii–viii, 1-43.
69. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, u. a. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤ 35 years. *Cancer*. 15. März 2009;115(6):1174–84.
70. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. September 1997;24(3):591–9.
71. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer J-M, Serreau R, Goldwasser F, u. a. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Februar 2010;21(2):425–6.
72. Zagouri F, Sargentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos M-A, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. Jänner 2013;137(2):349–57.
73. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Dezember 2012;23(12):3016–23.

74. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Juni 2014;25(6):1079–85.
75. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, u. a. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 9. Mai 2015;385(9980):1863–72.
76. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J, u. a. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res*. 1. Mai 2015;75(9 Supplement):S3-1-S3-1.
77. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, u. a. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Jänner 2015;33(1):13–21.
78. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, u. a. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Juni 2014;15(7):747–56.
79. National Toxicology Program. NTP Monograph: Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy. NTP Monogr. Mai 2013;(2):i-214.
80. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 15. Dezember 2010;102(24):1845–54.
81. Moebus V, Jackisch C, Lueck H-J, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, u. a. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Juni 2010;28(17):2874–80.
82. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(8):487–514.
83. Lycette JL, Dul CL, Munar M, Belle D, Chui SY, Koop DR, u. a. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer*. Oktober 2006;7(4):342–4.
84. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, Halaska M, Heyns L, Van Bree R, u. a. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Oktober 2010;89(10):1338–45.
85. Isoherranen N, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. Februar 2013;41(2):256–62.

86. van Hasselt JGC, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JHM, u. a. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Oktober 2014;25(10):2059–65.
87. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, u. a. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2012;30(13):1553–61.
88. Loibl S, Han S, Mayer K, MacMillan K, Gyapong S, Luebbe K, u. a. Neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer during pregnancy (BCP). *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [zitiert 21. April 2017];32:5s(suppl; abstr 1071). Verfügbar unter: <http://meetinglibrary.asco.org/content/131419-144>
89. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. Mai 2004;5(5):283–91.
90. Correa A, Cragan JD, Kucik JE, Alverson CJ, Gilboa SM, Balakrishnan R, u. a. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. Februar 2007;79(2):65–186.
91. Queißer-Luft A, Spranger J. Congenital malformations. *Dtsch Ärztebl*. 2006;(103.38):2464–71.
92. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, u. a. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Februar 2010;28(4):683–9.
93. Lala PK, Chakraborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta*. Juli 2003;24(6):575–87.
94. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, u. a. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxycyclophosphamide in a baboon model. *Gynecol Oncol*. Dezember 2010;119(3):594–600.
95. Carter AM, Pijnenborg R. Evolution of invasive placentation with special reference to non-human primates. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Juni 2011;25(3):249–57.
96. Wiebe VJ, Sipila PE. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. April 1994;16(2):75–112.
97. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Jänner 2004;15(1):146–50.
98. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, u. a. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Dezember 2010;20(9):1456–64.
99. Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R, Heyns L, de Bruijn E, de Hoon J, u. a. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. Jänner 2011;18(1):57–63.

100. Arceci RJ, Croop JM, Horwitz SB, Housman D. The gene encoding multidrug resistance is induced and expressed at high levels during pregnancy in the secretory epithelium of the uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Juni 1988;85(12):4350–4.
101. Smit JW, Huisman MT, van Tellingen O, Wiltshire HR, Schinkel AH. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest*. November 1999;104(10):1441–7.
102. Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*. August 2006;27(8):861–8.
103. Evseenko DA, Paxton JW, Keelan JA. ABC drug transporter expression and functional activity in trophoblast-like cell lines and differentiating primary trophoblast. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Mai 2006;290(5):R1357-1365.
104. Berveiller P, Selleret L, Mir O. Drug selection and dosing in pregnant cancer patients: insights from clinical pharmacokinetics. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Oktober 2014;25(10):1869–70.
105. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer*. 1. Dezember 2008;113(11):3069–74.
106. Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene*. Juli 1990;5(7):953–62.
107. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, Shapiro CL. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. März 2008;26(9):1567–9.
108. Azim HA, Azim H, Peccatori FA. Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev Clin Immunol*. November 2010;6(6):821–6.
109. Kelly H, Graham M, Humes E, Dorflinger LJ, Boggess KA, O'Neil BH, u. a. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer*. Oktober 2006;7(4):339–41.
110. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. *Gynecol Oncol*. März 2001;80(3):405–8.
111. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, u. a. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 12. Februar 2009;360(7):679–91.
112. Levy S, Fayed I, Taguchi N, Han J-Y, Aiello J, Matsui D, u. a. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone*. März 2009;44(3):428–30.
113. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, u. a. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Mai 2009;19 Suppl 1:S1-12.
114. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, u. a. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 20. September 2007;357(12):1190–8.

115. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*. Juli 1998;58(1):2–5.
116. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Juni 2009;104(6):1541–1545, 1546.
117. Cardonick E, Irfan F, Torres N. The Use of Neupogen (Filgrastim) or Neulasta (Pegfilgrastim) during Pregnancy When Chemotherapy Is Indicated for Maternal Cancer Treatment. *J Cancer Ther*. 2012;3(2):157–61.
118. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, u. a. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. März 1999;17(3):855–61.
119. Peccatori FA, Azim HA, Scarfone G, Gadducci A, Bonazzi C, Gentilini O, u. a. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*. Juni 2009;115(3):591–4.
120. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Juni 2005;23(18):4192–7.
121. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, Vergote I, Amant F, Ganame J, u. a. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. April 2006;24(12):e16–17.
122. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Februar 2006;17(2):286–8.
123. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. Dezember 2001;2(3):173–7.
124. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, u. a. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*. März 2012;13(3):256–64.
125. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev*. Oktober 2005;31(6):439–47.
126. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer*. 15. Februar 1991;67(4):869–72.
127. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, u. a. Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 10. Juli 2013;31(20):2532–9.
128. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, u. a. Phase II Trial of Lapatinib for Brain Metastases in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20. April 2008;26(12):1993–9.

129. Wurz GT, Kao C-J, Wolf M, DeGregorio MW. Tecemotide: An antigen-specific cancer immunotherapy. *Hum Vaccines Immunother.* 2. November 2014;10(11):3383–93.
130. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, u. a. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Oktober 2006;66(10):956–70.