

Systematische Übersichtsarbeit:
Medikamentöse Therapie des
Mammakarzinoms in der Schwangerschaft mit Fokus
auf die embryofetale
Fruchtschädigung

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sophia Samira Goller
geboren am 04.05.1992 in Münchberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. Udo Markert, Jena
2. PD Dr. Oumar Camara, Jena
3. Prof. Dr. Udo Jeschke, München

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.01.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	6
2	Zusammenfassung	8
3	Einleitung	10
3.1	Mammakarzinome in der Schwangerschaft	10
3.1.1	Definition	10
3.1.2	Epidemiologie	10
3.1.3	Genetische Einflussfaktoren	12
3.1.4	Pathologie	12
3.1.5	Metastasierungspotential	14
3.1.6	Diagnostik	16
3.1.7	Staging.....	18
3.1.8	Prognose.....	20
3.2	Fetale Entwicklung und Organogenese	21
3.2.1	Implantationsperiode.....	22
3.2.2	Embryonalperiode.....	22
3.2.3	Fetalperiode	22
3.3	Metabolisierung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft	23
3.3.1	Arzneimittelkinetik im mütterlichen Organismus.....	24
3.3.2	Plazentagängigkeit.....	25
3.3.3	Arzneimittelkinetik im kindlichen Organismus	26
3.4	Hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft	27
3.4.1	Estrogen.....	28
3.4.2	Progesteron	30
4	Ziele der Arbeit	32
5	Methodik	34
6	Ergebnisse	36

6.1	Chemotherapie	36
6.1.1	Anthrazykline	36
6.1.2	Antimetabolite	46
6.1.3	Alkylierende Agentien	49
6.1.4	Taxane	50
6.1.5	Vincaalkaloide	54
6.2	Antihormonelle Therapie	57
6.2.1	Antiestrogene/SERM	57
6.2.2	GnRH-Analoga	59
6.3	Target-Therapie	60
6.3.1	Monoklonale Antikörper	60
6.3.2	Tyrosinkinaseinhibitoren	63
7	Diskussion	65
7.1	Beurteilung der Ergebnisse unter Berücksichtigung pharmakologischer Charakteristika der Wirkstoffe	67
7.1.1	Chemotherapeutika	67
7.1.2	Antihormonelle Therapie	78
7.1.3	Target-Therapie	80
7.1.4	PARP- Inhibitoren	84
7.2	Chemotherapie in der Schwangerschaft	85
7.2.1	Ethische Aspekte und interdisziplinäres Vorgehen	85
7.2.2	Chemotherapie im ersten, zweiten und dritten Trimenon	86
7.2.3	Geburt und Stillzeit	89
7.2.4	Langzeit- Outcome	91
8	Schlussfolgerungen	93
9	Literatur- und Quellenverzeichnis	95
10	Anhang	117
10.1	Tabellenverzeichnis	117

10.2	Abbildungsverzeichnis	118
10.3	Lebenslauf	120
10.4	Ehrenwörtliche Erklärung.....	121
10.5	Danksagung.....	122

1 Abkürzungsverzeichnis

A	Doxorubicin
ASD	Atriumseptumdefekt
AC	Kombinationsregime: Doxorubicin + Cyclophosphamid
AUC	area under the concentration- time curve
av-Fistel	arteriovenöse Fistel
B	Bisphosphonate
BRCA1/2	breast cancer 1/2
C	Cyclophosphamid
C _{max}	Maximale Wirkstoffkonzentration
CMF	Kombinationsregime: Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P450
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-3-sulfat
E	Epirubicin
EC	Kombinationsregime: Epirubicin + Cyclophosphamid
EF	Ejektionsfraktion
ENT2	equilibrative nucleoside transporter 2
ER	Estrogenrezeptor
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriol
E4	Estetrol
F	5-Fluorouracil
FAC	Kombinationsregime: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid
FE	Kombinationsregime: 5-Fluorouracil + Epirubicin
FEC	Kombinationsregime: 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
Gy	Gray; 1 Gy=1J/kg; Energiedosis (pro Masse absorbierte Energie)
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HELLP	Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelet count

Abkürzungsverzeichnis

HER2	human epidermal growth factor receptor 2
IS	Ionisierende Strahlung
IUWR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
J	Jahre
M	Methotrexat
Mo	Monate
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Nicht angegeben
NE	Normale Entwicklung
NRV	Neonatales respiratorisches Versagen
OAT	organic anion transporter
P	Perzentile
PABC	pregnancy-associated breast cancer
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PET	Positronenemissionstomographie
Pgp	P-Glykoprotein
PR	Progesteronrezeptor
RANK	receptor activator of nuclear factor κ B
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand
RT	Radiotherapie
SAB	Subarachnoidalblutung
Sectio	Sectio caesarea
SERM	selective estrogen receptor modulator
SGA	small for gestational age
SLNB	sentinel lymph node biopsy
SSW	Schwangerschaftswoche
TA	Truncus arteriosus
TNBC	triple negative breast cancer
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VUR	Vesikoureteraler Reflux
W	Gestationswoche
Z. n.	Zustand nach

2 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom gehört zu den am häufigsten in der Schwangerschaft auftretenden Malignomen. Da Frauen zunehmend erst in fortgeschrittenem Alter gebären, ist anzunehmen, dass die Inzidenz schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome zukünftig weiter steigen wird. Aufgrund schwangerschaftsbedingter Veränderungen und zurückhaltender Diagnostik kommt es häufig dazu, dass diese Karzinome erst in fortgeschrittenen Stadien detektiert werden und somit meist einer systemischen adjuvanten Therapie bedürfen. Derzeit verfügbare Daten bezüglich des optimalen Managements von Mammakarzinomen in der Schwangerschaft sind begrenzt und es gibt bisher keine einheitlichen Therapieempfehlungen.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es daher, die aktuell verfügbare Literatur zur Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft systematisch zusammenzufassen und diese unter pharmakologischen bzw. pharmakokinetischen Gesichtspunkten zu analysieren. Dazu wurde die medizinische Datenbank PubMed für den Zeitraum von 1970 bis 2017 mithilfe eines hierfür generierten Suchterms nach relevanten Publikationen durchsucht. Diese Ergebnisse wurden dann um zusätzliche Treffer, welche die Suche über die multidisziplinäre Web of Science Core Collection ergab, ergänzt. Zusätzlich wurden Referenzen relevanter Artikel berücksichtigt. Redundante Patientenkollektive wurden identifiziert und ausgeschlossen.

Zum Einsatz von Anthrazyklinen besteht derzeit die meiste Evidenz. Daten zum Gebrauch anderer chemotherapeutischer Agentien wie Taxanen oder Vincaalkaloiden in der Schwangerschaft sind begrenzt und beruhen hauptsächlich auf Fallberichten. Deshalb kann die Anwendung dieser vielversprechend erscheinenden Wirkstoffe derzeit noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Auf Methotrexat beinhaltende Therapieregime sollte zugunsten sichererer Alternativen in der Schwangerschaft verzichtet werden. Auch antihormonelle Therapien sollten erst nach der Entbindung eingesetzt werden. Target-Agents wie Trastuzumab oder Lapatinib sind heutzutage aus der Tumortherapie nicht mehr wegzudenkende Wirkstoffe. Jedoch sollten diese aufgrund nicht auszuschließender schädlicher Effekte auf das Kind nach Möglichkeit erst postpartal gegeben werden. Es werden ständig neue Therapeutika, wie beispielsweise die Gruppe der PARP-Hemmer

Zusammenfassung

entwickelt, zu denen aber bezüglich ihrer Anwendbarkeit in der Schwangerschaft noch keine Aussagen getroffen werden können.

Die Auswertung der Studien zeigt, dass die Durchführung einer Chemotherapie innerhalb des ersten Trimenons mit erhöhten Fehlbildungsraten sowie Spontanaborten einhergeht, eine chemotherapeutische Behandlung im zweiten und dritten Trimenon hingegen hinsichtlich teratogener Effekte als relativ sicher für das ungeborene Kind angesehen werden kann. In diesen späteren Phasen der Schwangerschaft steht hingegen ein gehäuftes Auftreten von intrauterinen Wachstumsrestriktionen (IUWR), Frühgeburtslichkeit, niedrigem Geburtsgewicht sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neonataler Komplikationen im Vordergrund.

Das Management schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome ist komplex und verlangt eine interdisziplinäre Herangehensweise. Ein Team aus Experten muss unter Berücksichtigung individueller Patientenwünsche Nutzen und Risiken einer antineoplastischen Therapie für Mutter und Kind abwägen. Ethische Fragestellungen spielen hierbei eine nicht zu vernachlässigende Rolle, da die applizierten Zytostatika einerseits die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen können, ein Therapieaufschub hingegen andererseits das mütterliche Leben gefährden kann. Aktuell verfügbare Daten suggerieren, vor allem hinsichtlich der neurokognitiven Entwicklung, keine negativen Langzeitauswirkungen für *in utero* gegenüber Chemotherapeutika exponierten Kindern.

Da jedoch die derzeit verfügbaren Informationen hauptsächlich aus Fallberichten oder kleineren retrospektiven Kohortenstudien stammen, sind zukünftig vor allem prospektiv erhobene Daten mit ausreichend langen Follow-Up Zeiträumen notwendig, um das Management schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome zu verbessern sowie die Therapiesicherheit für Mutter und Kind zu erhöhen.

Bezüglich der Auswertung solcher Daten ist es erforderlich, pharmakologische sowie pharmakokinetische Besonderheiten der Wirkstoffe, transplazentare Transportmechanismen sowie schwangerschaftsbedingte Besonderheiten zu beachten. Langfristiges Ziel dieser Bemühungen sollte es sein, evidenzbasiert einheitliche Leitlinien zur Therapie des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms veröffentlichen zu können.

3 Einleitung

3.1 Mammakarzinome in der Schwangerschaft

3.1.1 Definition

Der schwangerschaftsassozierte Brustkrebs (PABC - pregnancy-associated breast cancer) tritt definitionsgemäß während der Schwangerschaft oder innerhalb eines Jahres nach der Geburt des Kindes auf (Petrek 1994, Loibl 2008, Amant et al. 2012a, Pirvulescu et al. 2012, Loibl et al. 2015).

Es besteht jedoch kein allgemeiner Konsens über die genaue Dauer der Postpartumperiode, in der von PABC gesprochen wird. Manche Autoren beziehen sich nur auf einen Zeitraum von sechs Monaten postpartum, wohingegen andere bis zu fünf Jahre nach der Geburt noch von PABC sprechen (Woo et al. 2003, Rugo 2003, Genin et al. 2012).

3.1.2 Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau in der Schwangerschaft mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert wird, ist insgesamt betrachtet relativ gering. So entfallen weniger als 1% aller Brustkrebsdiagnosen in Europa auf den Zeitraum der Schwangerschaft (Stensheim et al. 2009). Weltweit variiert dieser Wert zwischen 0,7 und 2,6% (Lethaby et al. 1996, Gogia et al. 2014).

Jedoch ist das Mammakarzinom neben dem Karzinom der Zervix und Erkrankungen des hämatopoetischen Systems eine der am häufigsten auftretenden Malignitäten in der Schwangerschaft (Antonelli et al. 1996, Smith et al. 2003, Loibl et al. 2006, Van Calsteren et al. 2010, Amant et al. 2012a, Pirvulescu et al. 2012, Vetter et al. 2014). Es entfallen ungefähr 25% aller bösartigen Erkrankungen während dieser Zeit auf den Brustkrebs (Dow 2000). Die Inzidenz des PABC wird in Industrieländern mit Werten zwischen 1:1000 und 1:3000 Schwangerschaften angegeben, manche Autoren sprechen von 1:10.000 Schwangerschaften (Dow 2000, Pavlidis 2002, Barnes und Newman 2007, Keinan-Boker et al. 2008, Loibl 2008, Loibl 2009, Asgeirsson 2011, Salani et al. 2014). Abbildung 1 gibt einen Überblick über die

Einleitung

Häufigkeit des Auftretens verschiedener maligner Erkrankungen während der Schwangerschaft (Pentheroudakis et al. 2010).

Maligne Erkrankung	Inzidenz (pro Geburtzahl)
Malignes Melanom	1:1000–10.000
Mammakarzinom	1:1000–1:10.000
Zervixkarzinom	1:2000–10.000
Lymphome	1:1000–1:6000
Leukämien	1:75.000–1:100.000
Ovariakarzinom	1:10.000–1:100.000
Kolonkarzinom	1:13.000

Abb. 1: Inzidenzen verschiedener maligner Erkrankungen während der Schwangerschaft.

Modifiziert nach: Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Group EGW. 2010. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 21 Suppl 5: v266-273.

Während der letzten Jahrzehnte konnte eine Zunahme der Inzidenz des PABC verzeichnet werden (Genin et al. 2012). In einer groß angelegten schwedischen Kohortenstudie mit 16.620 Patientinnen konnte zwischen 1963 und 2002 eine Verdopplung der Inzidenzrate von 16 auf 37,4/ 100.000 Geburten festgestellt werden (Andersson et al. 2009).

Zugrunde liegen dieser Entwicklung sowohl ein vermehrtes Auftreten maligner Erkrankungen im Allgemeinen, als auch die Tatsache, dass sich Frauen in Industrieländern immer häufiger erst in fortgeschrittenem Alter für eine Schwangerschaft entscheiden und hierbei eine positive Korrelation mit der Inzidenz des Mammakarzinoms zu beachten ist (Loibl et al. 2006, Loibl 2008, Loibl 2009, Stensheim et al. 2009, Voulgaris et al. 2011, Cardoso et al. 2012). Das mittlere Alter der Frau bei Diagnosestellung liegt bei 33 Jahren, das mittlere gestationale Alter bei 21 Wochen (Van Calsteren et al. 2010).

3.1.3 Genetische Einflussfaktoren

Insgesamt betrachtet können nur ungefähr 5% aller Mammakarzinome auf eine autosomal-dominant vererbte genetische Erkrankung zurückgeführt werden (Rich et al. 2015). Für die vererbte Variante des Mammakarzinoms sind vorrangig Mutationen in den autosomal dominanten Genen BRCA1 und BRCA2 (breast cancer 1 bzw. 2) bedeutend. Es handelt sich hierbei um Tumorsuppressorgene, die für an der Transkriptionsregulation sowie DNA-Rekombination beteiligte Proteine kodieren. Mammakarzinome, die mit einer hereditären BRCA1- oder BRCA2-Mutation assoziiert sind, werden im Vergleich zu sporadischen Malignomen in signifikant jüngerem Alter manifest (Sheikh et al. 2015). So tragen Frauen mit schwangerschaftsassoziertem Mammakarzinom häufiger ebendiese genetischen Prädispositionen in sich als nichtschwangere Frauen aus Vergleichspopulationen (Woo et al. 2003).

In einer Studie konnte bei acht von neun schwangeren Brustkrebspatientinnen eine BRCA2-Genmutation nachgewiesen werden. Verglichen mit der nichtschwangeren Kontrollgruppe entsprach dieser Wert einer 4,5-fach erhöhten Rate (Shen et al. 1999).

Es gilt zudem als gesichert, dass jede Schwangerschaft das Brustkrebsrisiko bei Trägerinnen des BRCA1- oder BRCA2-Gens erhöht. So hatten BRCA1- bzw. BRCA2-Trägerinnen, die bereits ein Kind geboren haben, im Vergleich zu Nullipara ein signifikant höheres Risiko, vor dem 40. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken (Jernstrom et al. 1999). Es werden erhöhte Estrogenspiegel während der Schwangerschaft als Induktoren diskutiert, maligne Transformationsvorgänge bei Patientinnen mit solchen Mutationen beschleunigen zu können (Woo et al. 2003).

3.1.4 Pathologie

Histopathologisch unterscheidet sich der PABC nicht wesentlich vom Brustkrebs der nichtschwangeren Frau. Es treten viele unterschiedliche histopathologische Typen des Mammakarzinoms mit ähnlicher Häufigkeit sowohl bei schwangeren als auch bei nichtschwangeren Frauen auf (Woo et al. 2003, Madaras et al. 2014). Mit 70-90% aller Fälle ist das invasiv-duktales Mammakarzinom der häufigste Typ, gefolgt vom

Einleitung

invasiv-lobulären Karzinom. Inflammatorische Mammakarzinome treten hingegen eher selten auf (Pavlidis und Pentheroudakis 2005, Loibl et al. 2012a).

Ein typisches Merkmal des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms ist die Estrogen- sowie Progesteronrezeptor-Negativität (ER- bzw. PR-Negativität) (Ishida et al. 1992, Merkel 1996, Bonnier et al. 1997, Reed et al. 2003, Middleton et al. 2003, Gentilini et al. 2004, Maru et al. 2005, Miller et al. 2005, Ring et al. 2005, Amant et al. 2010, Genin et al. 2012, Loibl et al. 2012a). Ishida dokumentierte 70% ER-negative Karzinome bei Schwangeren im Vergleich zu 39% bei nichtschwangeren jungen Frauen (Ishida et al. 1992). Nachfolgende Studien konnten ebenfalls nachweisen, dass schwangerschaftsassozierte Mammakarzinome im Vergleich zur nichtschwangeren Kontrollgruppe doppelt so häufig sowohl ER- als auch PR- negativ waren (Bonnier et al. 1997, Genin et al. 2012).

Verschiedene Arbeiten belegen zudem, dass 28-58% aller PABC den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) überexprimieren. Im Vergleich dazu kann dieser bei 10-25% aller Mammakarzinome und 25-50% aller Mammakarzinome bei Frauen unter 35 Jahren nachgewiesen werden (Elledge et al. 1993, Vinatier et al. 2009). Es existiert eine positive Korrelation zwischen der Überexpression von HER2 und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen, weshalb dieser auch als Indikator für die Aggressivität des Tumors betrachtet wird (Maru et al. 2005). Eine Studie stellte eine Überexpression von HER2 bei 31% der schwangeren Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu 16% der nichtschwangeren Vergleichsgruppe fest (Genin et al. 2012). Andere hingegen konnten wiederum keinen signifikanten Unterschied in der Expression von HER2 bei Schwangeren und Nichtschwangeren gleichen Alters feststellen (Colleoni et al. 2002, Aziz et al. 2003, Middleton et al. 2003, Murphy et al. 2012).

Wird keiner dieser drei Rezeptoren exprimiert, so wird diese Entität als triplenegatives Mammakarzinom (TNBC - triple negative breast cancer) bezeichnet. Es tritt wiederkehrend auch bei schwangeren Frauen auf und macht insgesamt 12-17% aller Mammakarzinome aus (Madaras et al. 2014, Wan et al. 2015, Newman et al. 2015). In einer Studie wurde es bei 28% der Schwangeren im Vergleich zu 17% der nichtschwangeren Frauen diagnostiziert (Genin et al. 2012). Zusätzlich sind 70-90% aller BRCA1-assoziierten Karzinome und 16-23% aller BRCA2-assoziierten Karzinome triplenegativ (Newman et al. 2015).

Einleitung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die histopathologischen Charakteristika des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms denen des Brustkrebses nichtschwangerer junger Frauen ähneln und somit dem Alter der Frau bei Diagnosestellung entscheidende Bedeutung zukommt (Pavlidis und Pentheroudakis 2005, Loibl et al. 2006, Loibl 2009, Cardonick et al. 2010b).

Manche Autoren weisen auch darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der Herunterregulation von Hormonrezeptoren in der Schwangerschaft und dem gehäuften Auftreten des ER- sowie PR-negativen Brustkrebses der schwangeren Frau denkbar ist (Woo et al. 2003).

3.1.5 Metastasierungspotential

Schwangerschaftsassozierte Mammakarzinome werden oft erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, weshalb Schwangere bei Diagnosestellung im Vergleich zu nichtschwangeren Vergleichskollektiven häufiger einen größeren Primärtumor, positive Lymphknoten, Metastasen sowie Gefäßinvasionen aufweisen (Ishida et al. 1992, Guinee et al. 1994, Petrek 1994, Middleton et al. 2003, Woo et al. 2003, Pavlidis und Pentheroudakis 2005, Garcia-Manero et al. 2009, Ulery et al. 2009, Amant et al. 2013, Vetter et al. 2014). Der PABC metastasiert, genauso wie das Mammakarzinom der nichtschwangeren Frau auch, am häufigsten in Lunge, Leber und Skelettsystem (Amant et al. 2010). Im Vergleich zu 34 bis 54% der Nichtschwangeren haben 53 bis 83% der schwangeren Frauen bei Diagnosestellung einen positiven Lymphknotenstatus (Woo et al. 2003, Baulies et al. 2014). Aufgrund der Zellverdopplungszeit von ungefähr 130 Tagen, steigt dieses Risiko um 0,028% pro Tag an (Vinatier et al. 2009).

Für Schwangere ist es im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen aus Vergleichskollektiven 2,5-fach wahrscheinlicher in einem bereits metastasierten Stadium diagnostiziert zu werden (Zemlickis et al. 1992b). Schwangerschaftsbedingte Veränderungen des Brustgewebes sowie zurückhaltende Anwendung diagnostischer Maßnahmen in der Schwangerschaft können Ursache für die häufige Diagnoseverzögerung sein, die in Folge das oft bereits fortgeschrittene Tumorstadium der Schwangeren bedingt (Amant et al. 2012a, Salani et al. 2014).

Einige neuere Arbeiten belegen, dass eine erhöhte Expression des Transmembranproteins RANK (receptor activator of nuclear factor κ B) mit erhöhter Metastasie-

Einleitung

rungswahrscheinlichkeit und Aggressivität des Mammakarzinoms einhergeht (Pfitzner et al. 2014, Blake et al. 2014, Fortner et al. 2014). Es wurde nachgewiesen, dass RANK-exprimierende Tumorzellen direkt über RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B Ligand) zur Proliferation angeregt werden und somit relevante Mechanismen der Tumorgenese und Metastasierung in Gang gesetzt werden (Dougall 2012). Die Blockade von RANKL im Mausmodell der Brustkrebsmetastasierung konnte eine Verringerung von Knochen- und Lungenmetastasen bewirken (Gonzalez-Suarez et al. 2010, Tan et al. 2011, Blake et al. 2014).

In einigen wenigen Fällen kann es zu plazentaren oder noch seltener fetalen Metastasen kommen, welche mit einer schlechten Prognose sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind assoziiert sind. Wenn sich die Metastasierung hingegen auf den intervillösen Raum beschränkt, bleibt der Fetus in der Regel tumorfrei. (Ben Brahim et al. 2001). In einer Fallstudie der American Society of Clinical Oncology wird zwischen 1866 und 2003 von 87 Fällen berichtet, in denen eine plazentare oder fetale Metastasierung unterschiedlicher Primärtumoren nachgewiesen werden konnte (Alexander et al. 2003).

Am häufigsten metastasiert ein malignes Melanom in die Plazenta bzw. den Fetus, wohingegen plazentare Metastasen eines Mammakarzinoms eine Rarität darstellen (Eltorky et al. 1995). Weiterhin wird von einer Patientin mit multipel metastasiertem Mammakarzinom berichtet, das auch in die Plazenta gestreut hat. Klinisch äußerte sich das Krankheitsbild ähnlich dem eines HELLP-Syndroms (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count) und führte zu plazentarer Insuffizienz (Lehner et al. 2001).

Aufgrund der großen Oberfläche sowie der immensen Durchblutung könnte die Plazenta ein für invasive Tumorzellen geeignetes Milieu zur Proliferation darstellen (Jackisch et al. 2003). Jedoch existiert wegen des raren Vorkommens plazentarer Metastasen die Annahme, dass die Plazenta keine proliferationsfördernde Umgebung für Tumorzellen bietet. Deshalb ist es Gegenstand aktueller Forschung zu eruieren, inwiefern plazentares Gewebe in der Lage ist, Tumorzellen und insbesondere Brustkrebszellen an der Invasion zu hindern (Tartakover-Matalon et al. 2010, Epstein Shochet et al. 2012).

Ebenso gilt es herauszufinden, welche Mechanismen eine Metastasierung in den fetalen Kreislauf beeinflussen und ob die plazentare Metastasierung mit jener eines

Einleitung

invasiven Tumors in andere Organsysteme verglichen werden kann (Vetter et al. 2014).

3.1.6 Diagnostik

Wie bereits erwähnt, werden junge schwangere Brustkrebspatientinnen häufig verspätet diagnostiziert. Sie haben verglichen mit älteren Frauen dichteres Brustgewebe, oft keine routinemäßigen Screening- Untersuchungen sowie kürzere Tumorverdopplungszeiten. Auch atypische Tumorpräsentationen sind in dieser Population häufiger (Xiong et al. 2001, Gonzalez-Angulo et al. 2005). In der Literatur finden sich durchschnittliche Angaben der Diagnoseverzögerung bei Schwangeren zwischen zwei und 15 Monaten (Puckridge et al. 2003). Das Memorial Sloan Kettering Cancer Institute in New York berichtete von einer Diagnoseverzögerung von 8,2 Monaten bei schwangeren Brustkrebspatientinnen, im Vergleich zu 1,9 Monaten bei Nichtschwangeren. In einer weiteren Studie wurden über 50% der Patientinnen fälschlicherweise nicht diagnostiziert, obwohl sie kurz vor oder während der Schwangerschaft bereits Symptome zeigten (Moore und Foster 2000). Am häufigsten präsentiert sich der PABC als schmerzloser Knoten in der Brust und wird von der Patientin selbst entdeckt (Molckovsky und Madarnas 2008). Deshalb ist es wichtig, dass jeder auffällige Tastbefund in der Schwangerschaft, der länger als zwei bis vier Wochen persistiert, mittels weiterer klinischer Untersuchung, Bildgebung und Gewebebiopsie abgeklärt wird (Collins et al. 1995, Puckridge et al. 2003, Pavlidis und Pentheroudakis 2005, Amant et al. 2010).

Die Durchführung einer Mammographie in der Schwangerschaft ist bei abdominaler Abschirmung als sicher für den Fetus anzusehen (Moore und Foster 2000, Gwyn und Theriault 2001, Puckridge et al. 2003). Sie bringt eine fetale Strahlenbelastung von 4 mGy (Milligray) mit sich, welche deutlich unter der Grenze für deterministische Strahlenschäden liegt, die je nach Autor mit Werten zwischen 50-500 mGy angegeben wird (Woo et al. 2003, Kal und Struikmans 2005, Vinatier et al. 2009). Jedoch ist ihre Sensitivität in der Schwangerschaft aufgrund der erhöhten Dichte des Brustgewebes auf 70% herabgesetzt (Ishida et al. 1992). Aus dem gleichen Grund ist dieses Verfahren auch mit einer relativ hohen Rate an falsch negativen Ergebnissen in der Schwangerschaft assoziiert (Woo et al. 2003).

Einleitung

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik bietet die Mammasonographie. Sie ist ein sehr gut geeignetes sowie kostengünstiges Verfahren zur Abklärung auffälliger Tastbefunde in der Schwangerschaft und kann ohne Gefährdung des Fetus durchgeführt werden (Ishida et al. 1992, Puckridge et al. 2003). Mit ihrer Hilfe können Zysten und solide Läsionen in 97% der Fälle unterschieden und auffällige Befunde hinsichtlich der Fragestellung der Notwendigkeit einer Gewebebiopsie standardisiert evaluiert werden (Woo et al. 2003, Yang et al. 2006). In einer japanischen Fallstudie konnten mit dieser Methode 39 von 42 Tumoren (93%) bei schwangeren Frauen entdeckt werden (Ishida et al. 1992). Zudem können zusätzliche, der Mammographie nicht zugängliche Tumoren detektiert werden (Yang et al. 2006).

Im Vergleich zur klinischen Untersuchung, Mammographie und Mammasonographie, ist es möglich, mithilfe des sehr sensitiven Verfahrens der MRT (Magnetresonanztomographie) kleine maligne Befunde häufiger und in früheren Stadien bei jungen Hochrisikopatientinnen darzustellen (Nicklas und Baker 2000, Kriege et al. 2004, Kuhl et al. 2005, Leach et al. 2005).

Die American Cancer Society betrachtet daher die MRT als sinnvolle Ergänzung zum üblichen Mammographie-Screening für Frauen mit deutlich erhöhtem Brustkrebsrisiko (Saslow et al. 2007). Dennoch sollte ihre Anwendung in der Schwangerschaft kritisch betrachtet werden. Der Fetus wird zwar keiner Strahlenbelastung ausgesetzt, kann jedoch durch die entstehende Gewebeerwärmung sowie Kavitation geschädigt werden (Nicklas und Baker 2000). Außerdem ist das häufig verwendete Kontrastmittel Gadolinium plazentagängig und es wurde in Tierversuchen mit Ratten gezeigt, dass dieses mit fetalen Abnormitäten assoziiert ist. Es soll deshalb nur dann zum Einsatz kommen, wenn der potentielle Nutzen einer möglichen fetalen Schädigung überwiegt (Garel et al. 1998, Pelsang 1998, Nicklas und Baker 2000). Einige Experten raten hinsichtlich der Risiken zur Vermeidung der Anwendung der MRT im ersten Trimenon, wobei hier jedoch kein allgemeiner Konsens besteht (Novotny et al. 1991, Garel et al. 1998, Gemignani et al. 1999, Nicklas und Baker 2000). Falls eine MRT-Untersuchung in der späteren Schwangerschaft als sinnvoll erachtet wird, so sollte diese nach Möglichkeit ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt werden (Pavlidis und Pentheroudakis 2005).

Es erscheint daher sinnvoll, die Ultraschalluntersuchung der Brust als standardisiertes Basisverfahren in der Tumordiagnostik zu betrachten, wohingegen

Einleitung

die MRT als gezielt einsetzbares Zusatzdiagnostikum verstanden werden kann (Kalogerakos et al. 2013).

Da Brustkrebs bei jungen Frauen häufig mit einer positiven Familienanamnese sowie BRCA-Genmutationen einhergeht, kann die Durchführung eines Gentests diese Risikopatientinnen vorab selektieren (Loman et al. 2001, Mintzer et al. 2002, Samphao et al. 2009).

Der Goldstandard der Brustkrebsdiagnostik schwangerer Frauen ist, wie auch bei nichtschwangeren Patientinnen, die Gewinnung einer Gewebebiopsie. Da sich das schwangerschaftsassozierte Mammakarzinom häufig als palpable Masse darstellt, ist die Stanzbiopsie die Methode der Wahl. Bei nichtschwangeren Frauen wurde für dieses Verfahren eine hohe Sensitivität sowie Spezifität festgestellt (Westenend et al. 2001, Shannon et al. 2001, Poniecka et al. 2001, Brenner et al. 2001). Als Alternative könnte eine Feinnadelaspiration durchgeführt werden, welche jedoch auf Grund hyperproliferativer zellulärer Veränderungen der Brust während der Schwangerschaft oder Laktationsperiode schwierig zu interpretieren ist, häufig zu falsch negativen Befunden führt und deshalb im Allgemeinen nicht empfohlen werden kann (Novotny et al. 1991, Petrek 1994, Amant et al. 2010). Zur Vermeidung von Fehldiagnosen sollte der Pathologe in jedem Fall darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass das zu interpretierende Präparat von einer schwangeren Patientin stammt (Woo et al. 2003).

3.1.7 Staging

Bildgebende Verfahren zum Staging des Mammakarzinoms während der Schwangerschaft sind dann indiziert, wenn sie nachfolgende therapeutische Strategien beeinflussen. Wird das Risiko für Metastasen als gering eingeschätzt, besteht grundsätzlich auch die Möglichkeit, Staginguntersuchungen erst nach der Entbindung durchzuführen und somit den Fetus keinen unnötigen Strahlenrisiken auszusetzen (Amant et al. 2012a, Loibl et al. 2012a). Besteht hingegen der begründete Verdacht auf eine Metastasierung, so sollten umgehend geeignete Staginguntersuchungen durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, sind die Lunge, die Leber sowie das Skelettsystem die am häufigsten von Metastasen betroffenen Organsysteme, weswegen sie auch beim Staging besonders beachtet werden müssen (Amant et al. 2010).

Einleitung

Zur Abklärung möglicher Lungenmetastasen kann eine Thoraxröntgenaufnahme mit abdomineller Abschirmung ohne erhöhtes Risiko für den Fetus durchgeführt werden. Abdominelle Ultraschalluntersuchungen sind wiederum die bevorzugte Methode zur Detektion von Lebermetastasen bei Schwangeren (Vinatier et al. 2009, Amant et al. 2010). Falls zusätzlich zur Sonographie weitere Informationen benötigt werden, kann auch die Durchführung einer MRT in Betracht gezogen werden. Diese dient weiterhin auch bevorzugt der Diagnostik von Skelettmetastasen, da sie den Fetus keiner Strahlenbelastung aussetzt. Sie sollte nach Möglichkeit ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Die Knochenszintigraphie wird für ebendiesen Zweck nur empfohlen, wenn die MRT unsichere Befunde ergeben hat oder eine MRT-Untersuchung nicht verfügbar ist. Sie sollte in der Schwangerschaft mit geringerer Konzentration des verwendeten radioaktiven Tracers sowie unter ausreichender Hydratation bei liegendem Blasenkatheter durchgeführt werden (Amant et al. 2010, Loibl et al. 2012a). Die MRT ist in der Schwangerschaft auch bei Verdacht auf Hirnmetastasen das Verfahren der Wahl (Vinatier et al. 2009).

Ebenso stellt die dem Staging der regionalen Lymphknoten dienende SLNB (sentinel lymph node biopsy) ein in der Schwangerschaft sicher anwendbares Verfahren dar (Gentilini et al. 2004, Gentilini et al. 2010). Die Dosis, die bei dieser Untersuchung auf die betroffene Brust entfällt, beträgt ca. 2,2 mGy und die des Abdomens ca. 0,45 mGy (Ferrari et al. 1998, Hoh et al. 2003). Die Anwendung des Farbstoffs Patentblau V sollte in der Schwangerschaft jedoch vermieden werden, da es zu einer allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktion der Mutter kommen kann und somit auch eine fetale Gefährdung nicht ausgeschlossen ist (Khera et al. 2008).

Die Durchführung einer CT (Computertomographie) oder einer PET (Positronenemissionstomographie) gilt in der Schwangerschaft als kontraindiziert (Vinatier et al. 2009, Amant et al. 2010).

Insgesamt betrachtet liegt die fetale Strahlenbelastung jeglicher gängiger diagnostischer radiologischer Verfahren bei Werten unter 10 mGy und damit weit unter der Grenze für deterministische Strahlenschäden. Es ist somit kein nennenswert erhöhtes Risiko für Malformationen, geistige Retardierung oder fetalen Tod zu befürchten (Kal und Struikmans 2005, Amant et al. 2010).

Die genaue Stagingstrategie für die einzelne schwangere Patientin sollte daher unter Abschätzung von Nutzen und Risiken individuell sowie multidisziplinär festgelegt werden (Amant et al. 2010).

3.1.8 Prognose

Die Prognose des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms hängt, genauso wie die des Mammakarzinoms der nichtschwangeren Frau, vor allem von der Tumorgröße, der Differenzierung und des Befalls axillärer Lymphknoten ab (Aebi und Loibl 2008).

Die Fragestellung, ob die Schwangerschaft per se die Prognose der Patientinnen beeinflusst, wurde in den 80er- und 90er- Jahren des 20. Jahrhunderts kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigten eine schlechtere Prognose für schwangere Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu Nichtschwangeren auf (Noyes et al. 1982, Clark und Chua 1989, Ishida et al. 1992). Andere wiederum konnten keinen negativen Effekt der Schwangerschaft als solche auf die Prognose des Mammakarzinoms feststellen (Nugent und O'Connell 1985, Ribeiro et al. 1986, Petrek et al. 1991).

Heute wird überwiegend davon ausgegangen, dass die Schwangerschaft per se nicht als Indikator für eine schlechte Prognose angesehen werden sollte, da inzwischen in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass schwangere Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen gleichen Alters und Tumorstadiums keine schlechtere Prognose haben (Aebi und Loibl 2008, Halaska et al. 2009, Stensheim et al. 2009, Cardonick et al. 2010b).

Dennoch sind schwangerschaftsassozierte Mammakarzinome im Vergleich zu denen nichtschwangerer Vergleichspopulationen häufiger mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Madaras et al. 2014). Bei Schwangeren finden sich im Vergleich zu Nichtschwangeren häufiger größere Tumoren sowie vermehrt Lymphknotenmetastasen (Middleton et al. 2003, Reed et al. 2003, Halaska et al. 2009). Zudem haben sie ein 2,5-fach erhöhtes Risiko in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert zu werden (Petrek et al. 1991, Pavlidis und Pentheroudakis 2005).

Jedoch ist dies kein Spezifikum der schwangeren Patientin per se, sondern vielmehr auf das häufigere Auftreten aggressiverer Tumore in jüngerem Alter sowie ungünstige prognostische Faktoren, wie zum Beispiel ein bei Diagnosestellung bereits fortgeschrittenes Tumorstadium, zurückzuführen (Nixon et al. 1994, Bonnier et al. 1995, Chung et al. 1996, Shousha 2000, Loibl et al. 2006, Aebi und Loibl 2008, Cardonick et al. 2010b, Johansson et al. 2013).

Diagnoseverzögerungen sowie noch nicht standardisierte bzw. suboptimale Therapien in der Schwangerschaft können sich ebenso negativ auf das Outcome der Patientinnen auswirken (Middleton et al. 2003, Aebi und Loibl 2008). Andere Experten wiederum gehen davon aus, dass durch die Schwangerschaft als solche die Tumorangio-genese gefördert wird und diese demnach durchaus einen Einfluss auf das Outcome der Patientinnen haben kann (Genin et al. 2014).

Interessant sind zudem die Zusammenhänge, die zwischen einer Schwangerschaft und dem allgemeinen Brustkrebsrisiko bestehen. Kurz nach der Geburt eines Kindes liegt ein vorübergehend höheres Brustkrebsrisiko vor, wohingegen dieses in späteren Jahren durch eine stattgehabte Schwangerschaft signifikant gesenkt werden kann (Lambe et al. 1994, Lyons et al. 2009). Umgekehrt zeigen Frauen, die nach der Diagnose eines Mammakarzinoms schwanger wurden, ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu denen, die nicht schwanger wurden (Valachis et al. 2010, Azim et al. 2011).

3.2 Fetale Entwicklung und Organogenese

Für eine möglichst risikoarme Therapiestrategie schwangerer Tumorpatientinnen ist die Kenntnis der Phasen der embryofetalen Entwicklung von besonderer Bedeutung, da sowohl diagnostische als auch therapeutische Maßnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft ein nicht zu unterschätzendes teratogenes Risiko für das ungeborene Kind mit sich bringen. Im Verlauf der Schwangerschaft besteht eine unterschiedliche Vulnerabilität hinsichtlich dieser teratogenen Einflüsse, weshalb auch bestimmte Fehlbildungen auf das Gestationsalter zum Expositionszeitpunkt rückschließen lassen (Cardonick und Iacobucci 2004).

Eine normale Schwangerschaft dauert insgesamt 40 Wochen und wird in drei etwa gleich lange Trimenen eingeteilt. Das erste Trimenon erstreckt sich bis zum Ende der zwölften Woche, das zweite von der 13. bis zur 26. Woche und das dritte von der 27. Woche bis zur Geburt. Innerhalb des ersten Trimenons ist die Auswirkung teratogener Effekte am gravierendsten, da hier die grundlegende Organogenese stattfindet. Im zweiten sowie dritten Trimenon ist der Fetus weniger vulnerabel und hat in dieser Zeit mit ungefähr 24 Wochen die Grenze der Lebensfähigkeit erreicht (Moran et al. 2007).

3.2.1 Implantationsperiode

Die Implantationsperiode umfasst die ersten beiden Wochen nach Befruchtung der Eizelle. In dieser Zeit kommt es zu mitotischen Teilungen und der Einnistung des noch undifferenzierten Organismus in das Endometrium. Es gilt das „Alles-oder-Nichts-Prinzip“, welches besagt, dass schädliche äußere Einflüsse entweder folgenlos bleiben oder zu spontanem Abort der Frucht führen (Cardonick und Iacobucci 2004).

3.2.2 Embryonalperiode

Die Embryonalperiode umfasst die dritte bis achte Woche nach Befruchtung der Eizelle. Die Anlage aller größeren Organsysteme geht innerhalb dieser Zeit vonstatten. Es entwickeln sich Herz, Neuralleiste und Gliedmaßen, zeitlich versetzt andere Organsysteme wie Augen und Ohren. Hier ist der Embryo am anfälligsten für schädliche Noxen und es entstehen die meisten kongenitalen Fehlbildungen (Zemlickis et al. 1992a, Doll et al. 1989, Cardonick und Iacobucci 2004). Auch das Risiko eines spontanen Aborts durch direkte Einflüsse der maternalen Tumorerkrankung ist in dieser Zeit nicht zu unterschätzen (Caligiuri und Mayer 1989).

3.2.3 Fetalperiode

Die Zeitspanne zwischen der neunten Gestationswoche bis zur Geburt des Kindes wird als Fetalperiode bezeichnet. Hier stehen weniger Differenzierungsvorgänge als vielmehr Wachstum und Reifung des Fetus im Vordergrund. Schädliche äußere Einflüsse haben seltener schwerwiegende Fehlbildungen zur Folge, jedoch kann es zu Funktionsschädigungen, IUWR sowie zu einem verringerten Geburtsgewicht des Kindes kommen (Zemlickis et al. 1992a, Cardonick und Iacobucci 2004). Das zentrale Nervensystem, das hämatopoetische System, die Gonaden sowie Augen, Ohren und Gaumen haben ihre Entwicklung mit Beginn der Fetalperiode noch nicht abgeschlossen und bleiben somit weiterhin in größerem Ausmaß empfänglich für äußere Noxen (Williams und Bitran 1985, Cardonick und Iacobucci 2004). Auch eine tumor- bzw. therapieinduzierte maternale Malnutrition kann sich auf das fetale

Einleitung

Wachstum auswirken und zu einem verringerten Geburtsgewicht des Kindes führen (Cardonick und Iacobucci 2004). Abbildung 2 veranschaulicht die kritischen Phasen der pränatalen Entwicklung.

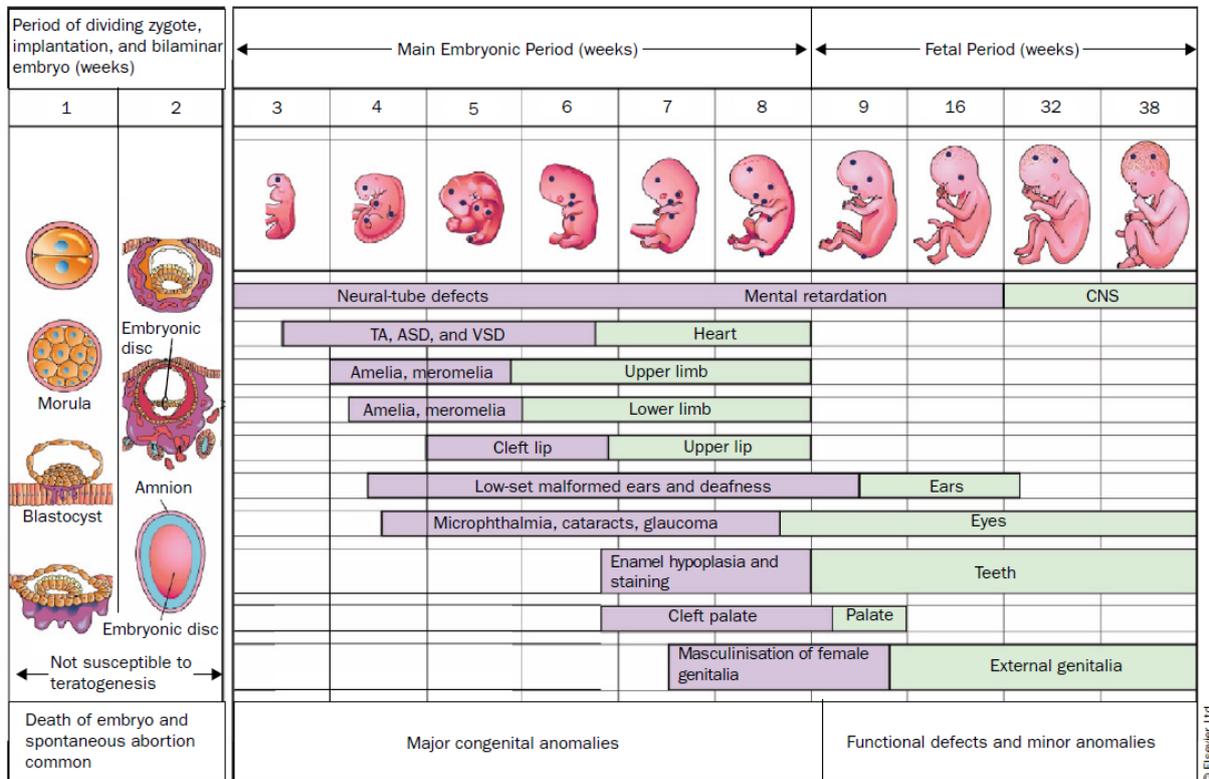


Abb. 2: Kritische Perioden der pränatalen Entwicklung.

Cardonick E, Iacobucci A. 2004. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 5 (5):283-291.

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

- Punkte auf den Feten = Häufigste Lokalisationen der Malformationen durch teratogene Effekte

- Violette Balken = Hochsensible Periode der Entwicklung; Grüne Balken = Weniger sensible Periode der Entwicklung

3.3 Metabolisierung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft

Die Plazenta stellt die wichtigste Barriere zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf dar und regelt eine Vielzahl feto-maternaler Austauschprozesse. Über ihre semipermeable Membran werden Nähr- und Abfallstoffe, Atemgase sowie körpereigene und exogene Moleküle bzw. Wirkstoffe zwischen Mutter und Kind ausgetauscht.

Einleitung

Für die sichere Anwendung von Arzneistoffen in der Schwangerschaft ist es unabdingbar diese Prozesse sowie die Mechanismen der Arzneimittelmetabolisierung im mütterlichen und kindlichen Organismus zu beachten. Nur so ist das mögliche embryofetale Risiko einer Arzneimitteltherapie abzuschätzen (Prouillac und Lecoeur 2010).

3.3.1 Arzneimittelkinetik im mütterlichen Organismus

Verschiedene physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft haben Einfluss auf die mütterliche Arzneimittelkinetik und wirken sich unterschiedlich auf die Prozesse der Medikamentenabsorption, -distribution sowie -elimination aus.

Aufgrund der Abnahme der gastrointestinalen Motilität kommt es zu einer erhöhten Absorptionsrate der Medikamente aus dem Magen-Darm-Trakt, ebenso führt die gesteigerte Hautdurchblutung der Schwangeren zu einer erhöhten transdermalen Wirkstoffaufnahme. Die Zunahme der Lungenfunktion in der Schwangerschaft fördert die Absorption inhalierter Pharmaka. Zudem bedingt die relative Hypoproteinämie in der Schwangerschaft eine verminderte Plasmaproteinbindung bestimmter Wirkstoffe, die deshalb höhere freie Konzentrationen erreichen.

Im Gegensatz dazu kann die Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit von bis zu acht Litern erniedrigte Wirkstoffspiegel im Blutserum zur Folge haben. Auch ergibt sich durch die Zunahme der Fettmasse ein anderes Verteilungsmuster lipophiler Medikamente. Durch die Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate wird in der Schwangerschaft die renale Ausscheidung beschleunigt. Die Elimination der Wirkstoffe über die Galle und den Darm ändert sich hingegen kaum.

Insgesamt jedoch finden diese schwangerschaftsspezifischen Besonderheiten in der mütterlichen Arzneimittelkinetik in der Praxis relativ geringe Beachtung. Bis auf einige Ausnahmen werden keine pauschalen Dosisanpassungen in der Schwangerschaft durchgeführt (Loebstein et al. 1997).

3.3.2 Plazentagängigkeit

Die Konzentration des Fremdstoffes, der von der Mutter auf das Kind übergeht, hängt überwiegend vom plazentaren Transfer und zu geringerem Anteil auch vom Arzneistoffwechsel in der Plazenta und im Kind selbst ab.

Der transplazentare Arzneimittelstoffwechsel wird von vielen Faktoren beeinflusst. Einerseits spielen die biochemischen Stoffeigenschaften wie zum Beispiel der Grad der Ionisation, die Lipophilie, der Grad der Proteinbindung sowie das Molekulargewicht eine entscheidende Rolle. Andererseits sind es auf die Plazenta bezogene Eigenschaften, wie der Blutfluss, Stoffkonzentrationsgradienten über der Membran, pH-Differenzen, eine zunehmende Austauschfläche mit fortschreitender Schwangerschaft oder sich entwickelnde arzneimittelmetabolisierende Enzyme, welche den Transfer bestimmen. Zusätzlich sind auch der Entwicklungsstand des Kindes sowie der mütterliche Gesundheitszustand von Bedeutung (Poulsen et al. 2009).

Die meisten Wirkstoffe überwinden die Plazentaschranke auf dem Wege der passiven Diffusion. In diesem Fall stellen besonders die plazentare Durchblutung, der pH-Unterschied zwischen mütterlichem und kindlichem Blut sowie die biochemischen Stoffeigenschaften und der jeweilige Grad der Proteinbindung die für den Stoffaustausch bestimmenden bzw. limitierenden Faktoren dar (Pacifici und Nottoli 1995, Audus 1999).

Die erleichterte Diffusion sowie die Endozytose sind seltenere Wege des transplazentaren Arzneimitteltransfers (Syme et al. 2004). Auch ein parazellulärer Stoffaustausch vor allem hydrophiler und geladener Stoffe über bestimmte Kanalproteine ist möglich (Robinson et al. 1988, Sibley 1994, St-Pierre et al. 2002). Lipophile Moleküle unter 600 Dalton, die keine oder nur eine geringe Plasmaproteinbindung sowie Ionisation aufweisen, gelangen relativ leicht durch die Membranen des Synzytiotrophoblasten (Audus 1999). Jedoch können auch größere Moleküle die Plazentaschranke überwinden (Pacifici und Nottoli 1995). Über die genannten Transportmechanismen erreichen die meisten Medikamente auf der kindlichen Seite der Plazenta Konzentrationen zwischen 20 und 80% der mütterlichen Konzentration (Loebstein et al. 1997, Juchau 1989).

Jedoch nimmt die Dicke des Synzytiotrophoblasten mit fortschreitender Schwangerschaft zunehmend ab und der Zytotrophoblast wird durchlässiger,

Einleitung

weswegen der Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind zunehmend erleichtert wird (van der Aa et al. 1998). Interessanterweise beteiligt sich die Plazenta selbst auch über verschiedene CYP-Enzyme (Cytochrom-P450) am Arzneistoffwechsel (Prouillac und Lecoœur 2010). Einige dieser Cytochrome, wie zum Beispiel CYP1, CYP2 und CYP3, konnten bereits isoliert werden. Die Aktivität dieser Enzymkomplexe ist vom Entwicklungszustand der Plazenta, der Gestationszeit sowie vom gesundheitlichen Allgemeinzustand der Mutter abhängig (Hakkola et al. 1996). Sie nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zunehmend ab (Syme et al. 2004).

Neben den genannten Cytochromen verfügt die Plazenta zusätzlich noch über eine Vielzahl weiterer arzneimittelmetabolisierender Proteinkomplexe, bei welchen es sich beispielsweise um das P-Glykoprotein (Pgp) oder OAT (organic anion transporter) handelt (Prouillac und Lecoœur 2010).

3.3.3 Arzneimittelkinetik im kindlichen Organismus

Selbst der ungeborene Embryo bzw. Fetus kann an der Metabolisierung von verschiedenen Fremdstoffen beteiligt sein. So ist beispielsweise die fetale Leber prinzipiell schon ab dem dritten Schwangerschaftsmonat in der Lage, Arzneistoffe durch Oxidationsvorgänge zu aktivieren bzw. zu inaktivieren (Juchau 1989).

Zudem können Arzneimittel die plazentare Synthese von Hormonen und weiteren für die embryonale Entwicklung wichtigen Stoffen beeinträchtigen. Fetale Enzyme sind außerdem in der Lage aus gewissen Medikamenten toxische Stoffwechselprodukte zu katalysieren. Falls diese dann zum Beispiel aufgrund ihrer Stoffeigenschaften die Plazenta nicht passieren können, kumulieren sie im Fetus. Wichtig für den Arzneistoffmetabolismus sind auch ein intakter fetaler Kreislauf sowie eine funktionierende renale Ausscheidung des Feten.

Nierengängige Medikamente reichern sich um ein Vielfaches im Fruchtwasser an, was als Depoteffekt bezeichnet wird. Dieser Effekt wird zum Teil auch therapeutisch genutzt, jedoch können Arzneimittel im Fruchtwasser nur indirekt über den kontinuierlich Fruchtwasser schluckenden Fetus zurück in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Die starke zerebrale Durchblutung des Fetus und die noch nicht ausgereifte Blut-Hirn-Schranke sind entscheidend für toxische zentralnervöse Wirkungen mancher Arzneistoffe. Kommt es beispielsweise zur fetalen Zustandsverschlechterung mit Kreislaufzentralisation, so werden Medikamente

Einleitung

infolge der veränderten Hämodynamik in der fetalen Leber über den Ductus venosus entzogen und gelangen direkt in höherer Konzentration in den zerebralen Kreislauf (Gonser 2005).

Das ungeborene Kind ist also über vielfältige Mechanismen am Arzneistoffwechsel beteiligt, jedoch spielt die fetoplazentare Arzneistoffmetabolisierung aufgrund ihrer doch eher geringen Aktivität im Vergleich zur mütterlichen eine untergeordnete Rolle (Pasanen 1999).

3.4 Hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kommt es zu einer Vielzahl hormoneller Veränderungen im weiblichen Organismus. Der Uterus als endokrin reguliertes Organ wird zu Beginn der Schwangerschaft von den zunächst ovarial produzierten Steroidhormonen Estrogen und Progesteron auf die Implantation des Embryos vorbereitet. Diese wirken auf molekularer Ebene über den ER bzw. PR und steuern die komplexen Prozesse, die zur Einnistung des Embryos nötig sind (Wetendorf und DeMayo 2014). Da zum einen ein Zusammenhang zwischen schwangerschaftsassozierten Veränderungen der Steroidhormonkonzentrationen und dem Risiko für Brustkrebs besteht und zum anderen Hormonrezeptoren wichtige therapeutische Targets in der Therapie des Mammakarzinoms darstellen, ist es sinnvoll sich mit diesen hormonellen Besonderheiten auseinanderzusetzen (Peck et al. 2002, Cardoso et al. 2012).

Verschiedene Estrogene und Progesteron sind für diese Betrachtung von besonderer Relevanz, wobei eine Vielzahl anderer Hormone ebenfalls eine bedeutende Rolle für die Initiation und Aufrechterhaltung der Schwangerschaft spielt. Erwähnt werden soll hier das hCG (Humanes Choriongonadotropin), welches das Corpus luteum am Untergang hindert und damit eine Grundvoraussetzung für eine suffiziente Progesteronsekretion in der Frühschwangerschaft schafft (Kumar und Magon 2012). Auf andere schwangerschaftsassozierte Hormone wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

3.4.1 Estrogen

Während der Schwangerschaft werden hohe Mengen unterschiedlicher Estrogene synthetisiert. Zunächst findet ihre Synthese in den Ovarien statt, später, ungefähr ab der neunten Gestationswoche, übernimmt die Plazenta ihre Produktion. Dabei benötigt sie Vorläufermoleküle wie zum Beispiel Dehydroepiandrosteron-3-sulfat (DHEAS), das in der fetalen sowie maternalen Nebenniere gebildet wird und über das Blut in die Plazenta gelangt (Rainey et al. 2004, Rainey und Nakamura 2008).

Das potenteste Estrogen ist Estradiol (E2), daneben werden vor allem Estron (E1) sowie Estriol (E3) gebildet (Coelingh Bennink 2004). Ein weiteres Estrogen ist Estetrol (E4), welches ausschließlich in der fetalen Leber gebildet und über die Plazenta ins maternale Blut abgegeben wird (Holinka et al. 2008). Die Estrogene induzieren über Bindung an ihre ER- α bzw. $-\beta$, die im Nukleus und Zytoplasma lokalisiert sind, die Expression bestimmter Gene (Bukovsky et al. 2003, Dahlman-Wright et al. 2006).

Während der Schwangerschaft steigt die Estrogenkonzentration im mütterlichen Blut stetig an. Abbildung 3 zeigt den Anstieg des Estradiols während der Schwangerschaft.

Zum Ende der Schwangerschaft erreicht es verglichen mit Nichtschwangeren 100-fach höhere Konzentrationen (Kuijper et al. 2013).

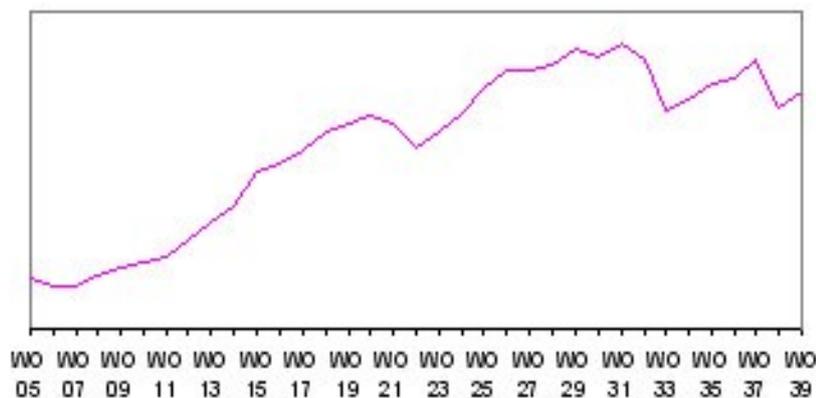


Abb. 3: Estradiolanstieg während der Schwangerschaft.

Modifiziert nach: CENSA - Centrum für Speichelanalyse.

<http://www.censa.de/typischewerte/schwangerschaftswerte/schwangerschaftswerte.html> (08.05.2015).

Einleitung

Als potentestes Estrogen ist Estradiol hauptverantwortlich für eine Vielzahl estrogenvermittelter Wirkungen in der Schwangerschaft (Katzenellenbogen 1984).

Dazu gehören die Erhöhung der Progesteronsynthese (Pepe und Albrecht 1995), die Steigerung der uteroplazentaren Blutversorgung (Resnik et al. 1974, Pepe und Albrecht 1995, Albrecht und Pepe 2010), die Reifung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die Vorbereitung der Brust auf die Laktation (Pepe und Albrecht 1995), die Regulation der Uteruskontraktilität sowie die Reifung der Zervix (Kota et al. 2013).

Eine besondere Rolle fällt dem Steroid Estriol (E3) zu, das in der Schwangerschaft 60-70% der maternalen Estrogene ausmacht und außerhalb der Schwangerschaft praktisch nicht vorhanden ist (Pasqualini 2004).

Abbildung 4 zeigt den Verlauf des Estriols in der Schwangerschaft. Diese massive Estriolbildung in der Schwangerschaft kommt neben dem Menschen nur noch bei anderen Hominiden wie dem Gorilla, Orang-Utan oder Schimpansen vor (Albrecht und Pepe 1990).

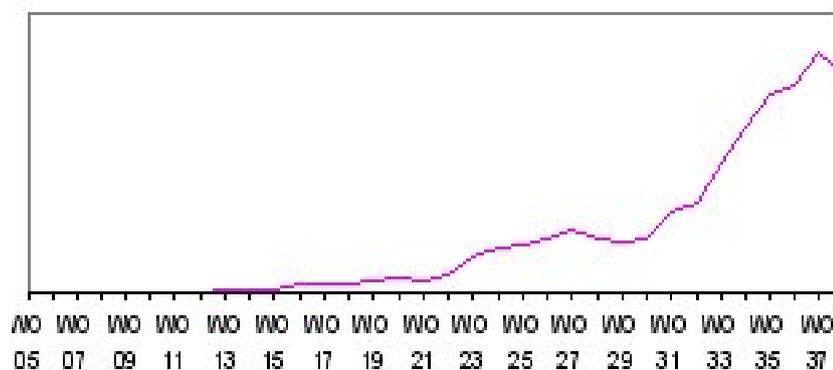


Abb. 4: Estriolanstieg während der Schwangerschaft.

Modifiziert nach: CENSA - Centrum für Speichelanalyse.

<http://www.censa.de/typischewerte/schwangerschaftswerte/schwangerschaftswerte.html>

(08.05.2015).

Mit fortschreitender Reifung der fetalen Nebenniere steigt die Estriolkonzentration besonders zum Ende der Schwangerschaft stark an, weswegen hohe Estriolwerte im maternalen Blut als Zeichen der nahenden Geburt gewertet und auch als Marker für zu erwartende Frühgeburten genutzt werden können (McGregor et al. 1995, Goodwin 1999, Goldenberg et al. 2005).

Einleitung

Die genaue physiologische Bedeutung des kurzwirksamen Steroids Estriol in der Schwangerschaft konnte bislang jedoch noch nicht genau geklärt werden.

3.4.2 Progesteron

Die Sekretion des Progesterons in der Schwangerschaft wird bis in die zehnte Gestationswoche unter Einfluss des hCG vom Corpus luteum bewirkt (Kumar und Magon 2012, Wetendorf und DeMayo 2014). Ab der zehnten bis zwölften Gestationswoche wird Progesteron zunehmend und später ausschließlich von der Plazenta gebildet (Schneider et al. 1993), wobei zum Ende der Schwangerschaft die Menge des produzierten Progesterons ungefähr 250mg am Tag beträgt (Kumar und Magon 2012). Abbildung 5 zeigt den kontinuierlichen Anstieg des Progesterons während der Schwangerschaft. Es reguliert die Differenzierung des Endometriums, die sogenannte Dezidualisierung, und ist wegen seines immunsuppressiven Effekts das wichtigste schwangerschaftserhaltende Hormon.

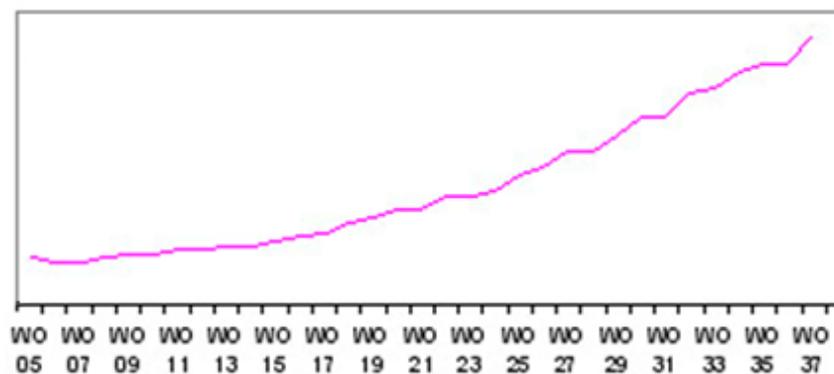


Abb. 5: Progesteronanstieg während der Schwangerschaft.

Modifiziert nach: CENSA - Centrum für Speichelanalyse.

<http://www.censa.de/typischewerte/schwangerschaftswerte/schwangerschaftswerte.html>

(08.05.2015).

Über die Stimulation verschiedener Zytokine reduziert es eine Immunantwort der Mutter gegen den kindlichen Trophoblasten (Kumar und Magon 2012, Kaya et al. 2015). Im Mausmodell wurde gezeigt, dass eine gestörte Signaltransduktion von Progesteron nicht zur Einnistung des Embryos und somit zum Abbruch von Schwangerschaften führen kann (Lydon et al. 1995). Progesteron bewirkt zudem die Ruhigstellung des Myometriums während der Schwangerschaft, wobei zur Einleitung

Einleitung

der Geburt auf Ebene der uterinen PR eine geringere Progesteronwirkung vermittelt wird (Kota et al. 2013).

Welche Rolle die beiden Isoformen PR-A und PR-B bei der Signaltransduktion zum Beispiel im Zuge der Dezidualisierung spielen, ist noch nicht vollständig verstanden (Kaya et al. 2015).

Progesteron supprimiert auch die Expression von ER und fungiert demnach als natürliches Antiestrogen. Dieses inhibitorische Zusammenwirken der beiden Steroidhormone ist ein entscheidender Faktor für die Implantation des Embryos (Hsueh et al. 1975).

4 Ziele der Arbeit

Die Ziele dieser Arbeit sind insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die Brustkrebstherapie in der Schwangerschaft nach Möglichkeit nicht von der standardisierten und dem jeweiligen Tumortyp angepassten Therapie der nichtschwangeren Frau abweichen sollte.

So sind viele Mediziner in der Situation der therapeutischen Entscheidungsfindung vor ein Dilemma gestellt, wenn es darum geht, die bestmögliche Therapiestrategie für die jeweilige Patientin und ihr ungeborenes Kind zu evaluieren (Aebi und Loibl 2008, Amant et al. 2012a).

Es ist selbstverständlich, dass einerseits die Durchführung einer standardisierten antineoplastischen Therapie in der Schwangerschaft nicht unter Ausschluss verschiedenster kindlicher Gefährdungen möglich ist und dass andererseits Therapieverzögerungen bzw. -modifikationen, die zum Schutz des ungeborenen Kindes vorgenommen werden, wiederum die Prognose der Mutter erheblich verschlechtern können (Pavlidis 2000).

Die derzeitige Datenlage zur Therapie des PABC ist unter anderem aufgrund seiner doch geringen Inzidenz sowie auftretender ethischer Konflikte stark limitiert, was die definitive Festlegung von Richtlinien für ein optimales Management schwierig macht. Es fehlen hierfür vor allem Informationen aus klinischen randomisierten Studien und prospektiven langfristigen Datenerhebungen.

Aus dieser Motivation heraus war es Ziel der Arbeit, einen Überblick über die derzeit verfügbare Literatur zur Chemotherapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft zu geben.

Dabei sollte konkret untersucht werden,

1 Welche Chemotherapeutika unter Berücksichtigung bestimmter pharmakologischer Eigenschaften möglichst wenig fruchtschädigend sind

2 Welche Schwangerschaftskomplikationen bzw. therapieassoziierte Fehlbildungen unter Chemotherapie bei PABC auftreten

Ziele der Arbeit

3 Welche Unterschiede sich hinsichtlich des Applikationszeitpunktes der Chemotherapeutika und auftretender Schwangerschaftskomplikationen ergeben

4 Welche Implikationen sich aus der aktuellen Datenlage bezüglich Geburt, Stillzeit und Langzeit-Outcome der Betroffenen und ihrer Kinder ergeben

5 Methodik

Der Zeitraum von 1970 bis März 2017 wurde mit Hilfe der Suchoberflächen PubMed sowie Web of Science nach relevanter Literatur zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft durchsucht. Als erstes wurden über PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) die medizinischen Datenbanken MEDLINE, OLDMEDLINE sowie PubMedCentral durchsucht.

Anschließend wurden diese Suchergebnisse durch zusätzliche Treffer, welche die Suche über die multidisziplinäre Web of Science Core Collection (www.webofscience.com) ergab, ergänzt. Unter Verwendung der Booleschen Operatoren „AND“ sowie „OR“ wurde hierfür ein Suchterm nach dem Schema „Brustkrebs“ AND „Schwangerschaft“ AND „Therapie“ AND „Wirkstoffname“ erstellt. Um möglichst viele Treffer zu erzielen, wurde mit Hilfe des Oxford Dictionary nach im Englischen verwendeten Synonymen für diese Begriffe gesucht. Alle relevanten Synonyme wurden in den nun folgendermaßen aufgebauten Suchterm integriert:

(breast cancer OR breast carcinoma) AND (pregnancy OR gestation OR gravidity OR parturiency) AND (therapy OR treatment OR remedy OR cure) AND Wirkstoffname

Die Suchergebnisse wurden zusätzlich durch Referenzen relevanter Artikel ergänzt. Redundante, die gleiche Patientenkohorte beschreibende Publikationen, wurden identifiziert und ausgeschlossen.

Es wurden auf diese Weise über 200 relevante Artikel zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft gesammelt und bearbeitet. Tierstudien wurden hierbei nicht berücksichtigt. Die erfassten Studien betrachten insgesamt 564 Schwangerschaften bei Mammakarzinompatientinnen unter Chemotherapie. Der größte Anteil der gefundenen Artikel entfiel dabei mit einer Gesamtzahl von 115 auf Fallberichte. Außerdem konnten sechs Fallserien sowie 32 retrospektive Studien, davon eine retrospektiv angelegte Fall-Kontroll-Studie und vier Fälle innerhalb einer landesweiten Datenerhebung, identifiziert werden. 121 Patientinnen innerhalb der „Cancer and Pregnancy Registry“ sowie 19 weitere Fälle innerhalb diverser anderer Studien- und Therapieprotokolle vervollständigen die Suchergebnisse.

Methodik

Zur Veranschaulichung der erhobenen Literatur wurden mit Hilfe von Microsoft Word zu jedem Wirkstoff Tabellen erstellt. Die eingeschlossenen Publikationen mussten die Größe der untersuchten Patientenkohorte, die verwendeten Arzneistoffe sowie deren Applikationszeitpunkt, die in der Schwangerschaft aufgetretenen Komplikationen bzw. Anomalien sowie das neonatale Outcome beinhalten. Ebenfalls in den Tabellen aufgelistet wurden Rezeptoreigenschaften des Mammakarzinoms, die Art der Entbindung, das Geburtsgewicht sowie das Follow-Up, insofern als dass diese Daten in der verwendeten Literatur angegeben waren. Es wurden nur Publikationen berücksichtigt, die auf Englisch oder Deutsch veröffentlicht wurden. Aufgrund der Heterogenität der gesammelten Daten war die Durchführung einer Metaanalyse nicht realisierbar, weshalb eine rein deskriptive Auswertung der Studien vorgenommen wurde.

6 Ergebnisse

6.1 Chemotherapie

6.1.1 Anthrazykline

Bezüglich des Chemotherapieregimes schwangerer Mammakarzinompatientinnen besteht derzeit zur Anwendung der Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin, deren zytostatische Wirkung auf einer Hemmung der Topoisomerase-II sowie direkter DNA-Interkalation beruht, die größte Evidenz.

Zur Anwendung des Anthrazyklin-ähnlichen Wirkstoffes Mitoxantron bei PABC existieren lediglich zwei Fallberichte, die in Tabelle drei zusammengefasst sind.

6.1.1.1 Doxorubicin

Es wurden zur Anwendung von Doxorubicin 41 Publikationen identifiziert und in Tabelle 1 zusammengefasst. Davon 27 Fallberichte (Tab. 1, Nr. 1-6, 10, 14, 15, 18, 22, 23, 26-29, 31, 32, 34-37, 39-42, 52, 53, 65-67), drei Doxorubicin erfassende Fallserien (Tab. 1, Nr. 24, 38, 44), acht retrospektive Studien (Tab. 1, Nr. 7, 8, 11-13, 16, 17, 19-21, 25, 30, 43), drei Veröffentlichungen zu Doxorubicin beinhaltenden Studien- und Therapieprotokollen des MD Anderson Cancer Centers in Houston (Tab. 1, Nr. 9, 33, 64) sowie Daten der „Cancer and Pregnancy Registry“, eines internationalen Registers, das sowohl prospektiv als auch retrospektiv Patienten evaluiert (Tab. 1, Nr. 45-51, 54-63).

Insgesamt wurden somit 345 Schwangerschaften unter Doxorubicingabe, darunter zwei Zwillingsgeburten, identifiziert. Des Weiteren sind im europäischen Brustkrebsregister 91 weitere Fälle der Anthrazyklin-basierenden Chemotherapie bei schwangeren Brustkrebspatientinnen dokumentiert (Loibl et al. 2012b).

Am häufigsten, in 208 Fällen, wurde Doxorubicin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid verabreicht (FAC). Oft (113 Fälle) auch nur in Kombination mit Cyclophosphamid allein (AC).

Selten wurde Doxorubicin nur mit 5-Fluorouracil (FA) oder anderen Chemotherapeutika kombiniert und in nur fünf Fällen als Monotherapie verabreicht.

Ergebnisse

Sechs Patientinnen erhielten Doxorubicin bereits im ersten Trimenon (Tab. 1, Nr. 2, 3, 7, 17, 29, 59). Drei der betroffenen Kinder zeigten keine Anomalien, in den anderen drei Fällen traten hingegen Komplikationen während der Schwangerschaft oder innerhalb der Neonatalperiode auf. Schwerwiegende Fehlbildungen konnten bei einem Fetus unter FAC-Administration während der Embryonalzeit festgestellt werden. Auch imponierte dieses Kind nach einem Follow-Up von 30 Monaten mit Wachstums- und Entwicklungsdefiziten (Tab. 1, Nr. 29).

Eines dieser Kinder, das einer AC-Administration während der gesamten Schwangerschaft sowie zusätzlicher Radiotherapie mit 88 Gy ausgesetzt war, zeigte einen Anus imperforatus sowie eine rektovaginale Fistel. Nach 18 Monaten waren ebenfalls Wachstumsdefizite zu vermerken (Tab. 1, Nr. 2).

In allen anderen Fällen wurde Doxorubicin erst nach Vollendung der zwölften Schwangerschaftswoche (SSW) eingesetzt. 162 Schwangerschaften wurden im Rahmen von Studien des MD Anderson Cancer Centers evaluiert (Tab. 1, Nr. 9, 33, 64), bei denen Patientinnen FAC im zweiten sowie dritten Trimenon erhielten. Drei Fehlbildungen wurden bei diesen Kindern beschrieben, darunter ein Klumpfuß, ein vesikoureteraler Reflux (VUR) sowie ein Fall einer Trisomie 21. Zwei Kinder zeigten bei Kontrolluntersuchungen Aufmerksamkeitsdefizite, eines davon war das Kind mit Trisomie 21. Sechs andere Kinder imponierten mit Wachstumsverzögerungen.

Die im Rahmen der „Cancer and Pregnancy Registry“ veröffentlichten Ergebnisse zu 98 Fällen der Doxorubicinadministration im zweiten und dritten Trimenon zeigten bei zwei der Feten Fehlbildungen. Ein Fall einer asymptomatischen arteriovenösen Fistel (av-Fistel) der A. pulmonalis sowie eine Pylorusstenose wurden dokumentiert. Neunmal kam es zu IUWR (Tab. 1, Nr. 45-51, 54-63, 67).

Eine Schwangere wurde aufgrund von Hirnmetastasen ihres Mammakarzinoms, bis ihre Schwangerschaft in der neunten Woche entdeckt wurde, mit Capecitabin, Lapatinib und Temozolomid behandelt. Im Anschluss erhielt sie eine FAC-Therapie sowie eine fraktionierte Hirnbestrahlung mit insgesamt 30 Gy. Das Kind fiel in sonographischen Untersuchungen mit einer IUWR auf, entwickelte jedoch keine weiteren intrauterinen oder postpartalen Komplikationen (Tab. 1, Nr. 67).

In einem Fall entwickelte ein Fetus unter AC-Therapie einen Hydrozephalus (Tab. 1, Nr. 36). Des Weiteren kam es zu einem spontanen Abort und einer Totgeburt (Tab. 1, Nr. 19, 20).

Ergebnisse

Insgesamt 60 der 271 Kinder, deren Art der Entbindung dokumentiert worden ist, wurden per Sectio caesarea entbunden, insgesamt mindestens 68 Kinder kamen vor Vollendung der 37. SSW zur Welt.

Neonatale Komplikationen wurden mehrmals beschrieben. Unter den Fällen des MD Anderson Cancer Centers kam es in jeweils einem Fall zu einer Mangelgeburt, einer hyalinen Membranerkrankung sowie einer transienten Leukopenie und in jeweils zwei Fällen zu transienter Tachypnoe, Alopezie, Subarachnoidalblutung, Bradykardie, Hypoglykämie sowie Hypothermie (Cordoba et al.).

In 15 Fällen wurde neonatales respiratorisches Versagen und in drei Fällen ein Ikterus der Neugeborenen dokumentiert (Tab. 1, Nr. 9, 33, 64). In der „Cancer and Pregnancy Registry“ wurden vier Fälle der transienten Tachypnoe, ein Neugeborenes mit respiratorischem Versagen sowie mehrere Kinder mit Zytopenien dokumentiert (Tab. 1, Nr. 45-51, 54-63).

Einige weitere neonatale Komplikationen wurden festgehalten, darunter zum Beispiel ein Neugeborenes mit Apnoe, Asystolie und Sepsis (Tab. 1, Nr. 4), sowie weitere Fälle neonatalen respiratorischen Versagens.

Follow-Up Untersuchungen nach sechs Wochen bis 204 Monaten zeigten in zehn Fällen Wachstums- oder Entwicklungsverzögerungen. Zwei Kinder im Schulalter hatten Aufmerksamkeitsprobleme (Tab. 1, 33). Ein Kind verstarb nach zwölf Monaten in Folge einer schweren Autoimmunerkrankung (Tab. 1, Nr. 47), ein weiteres imponierte nach zwei Monaten mit einer periventrikulären Leukomalazie sowie Entwicklungsverzögerungen (Tab. 1, Nr. 48). Alle anderen Kinder entwickelten sich unauffällig.

Tab. 1: Doxorubicin zur Therapie des PABC

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; F: 5-Fluorouracil; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; GERD: Gastroösophageale Refluxkrankheit; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; J: Jahre; M: Methotrexat; Mo: Monate; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; NRV: Neonatales respiratorisches Versagen; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; SAB: Subarachnoidalblutung; Sectio: Sectio caesarea; VUR: Vesikoureteraler Reflux; W: Gestationswoche
**Keine Angabe der genauen Fallzahl*

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplika- tionen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Tobias und Bloom 1980)	1	A + Vincristin (+ Prednisolon)	2	NA	Keine	Vaginal, W 31	1990 g	Keine	4 Mo: NE
2	(Murray et al. 1984)	1	AC + RT (88 Gy)	1,2,3	NA	Anus imperforatus, rektovaginale Fistel	Vaginal, W 39	2980 g	Keine	18 Mo: Wachstums- defizit
3	(Turchi und Villasis 1988)	1	FAC, dann CMF	1 (ab W 10,5 FAC), 2 (CMF)	NA	Keine	Sectio, W 34,5	2260 g	NA	NA
4	(Willemse et al. 1990)	1	A + M + Vincristin	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 33	2000 g	Apnoe, Asystolie, Sepsis	24 Mo: NE
5	(Dreicer und Love 1991)	1	FAC	2,3	NA	Keine	Sectio, W 38	NA	Keine	NA: NE
6	(Barni et al. 1992)	1	A	3	NA	Keine	Sectio, W 35	NA	NA	NA
7	(Zemlickis et al. 1992a)	1	FAC + Vincristin + Tamoxifen	1	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
8	(Zemlickis et al. 1992a)	1	FAC + Tamoxifen	3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
9	(Berry et al. 1999)	24	FAC	2,3	NA	Keine	NA, W 38 im Mittel (W 33-40), 3 Kinder < W 37	NA, 1x <10.P	1x Mangelgeburt, 1x hyaline Membranerkrankung, 1x transiente Leukopenie, 2x transiente Tachypnoe, 2x Alopezie	NA
10	(Inbar und Ron 1996)	1	AC	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 36,5	2530 g	Keine	40 Mo: NE
11	(Giacalone et al. 1999)	2	FAC	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 35, Zwillinge	NA	Keine	60/120 Mo: NE
12	(Giacalone et al. 1999)	1	FA	3	NA	Keine	Sectio, W 35	NA	Keine	120 Mo: NE
13	(Giacalone et al. 1999)	1	A + Vincristin	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 35	NA	Keine	20 Mo: NE
14	(Schotte et al. 2000)	1	FAC	3	NA	Keine	NA, W 37	2200 g	Zeichen der Unreife	NA
15	(Meyer-Wittkopf et al. 2001)	1	AC	2,3	ER-/ PR-	Keine	Sectio, W 35	2490 g	Keine	24 Mo: NE
16	(Peres et al. 2001)	1	A	3	NA	Keine	NA, W 31	2070 g	NRV, Bronchopneumonie, neonatale Sepsis	6J: NE
17	(Peres et al. 2001)	1	FAC	1,2	NA	Keine	NA, W 34	2170 g	Keine	NA
18	(Peters et al. 2001)	2	AC	2	NA	Keine	NA	NA	NA	NA
19	(Healy et al. 2002)	3	A-basierende Chemotherapie	2,3	NA	1x spontaner Abort	NA	NA	Keine	NA
20	(Healy et al. 2002)	1	A-basierende Chemotherapie	3	NA	Keine	NA	NA	Totgeburt	-
21	(Kuerer et al. 2002)	4	FAC	2,3	ER-/ 3xPR-, 1x PR+	Keine	NA, W 36 im Mittel (W 35-40)	NA	Keine	44 Mo im Mittel (33-65 Mo): NE
22	(Peretz und Peretz 2003)	1	A	3	NA	Keine	NA	3200 g	Keine	NA
23	(Peretz und Peretz 2003)	1	AC	3	NA	Keine	NA	3100 g	Keine	NA
24	(Peccatori et al. 2004)	2	A-basierende Chemotherapie	2,3	NA	Keine	NA	NA	NA	NA

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
25	(Gentilini et al. 2005)	5	Anthrazyklin- basierende Chemotherapie	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
26	(Kerr 2005)	1	AC	2,3	ER-/PR- /HER2+	Keine	Vaginal, W 31	NA	Transientes NRV, Anämie, Neutropenie	12 Mo: NE
27	(Mathelin et al. 2005)	1	FA	2	ER-/PR-	Keine	Sectio, W 34	2600 g	Keine	17 J: NE
28	(Mathelin et al. 2005)	1	FA	2,3	ER+/PR-	Keine	Vaginal, W 34	2820 g	Keine	11 J: NE
29	(Paskulin et al. 2005)	1	FAC	Präkon- zep- tion,1,2 (bis W 16)	NA	Ventrikulomegalie, Mikrozephalie, bikuspide Aortenklappe, Syndaktylie, Hypoplasie distaler Fingerphalangen, Auffälligkeiten im HNO-Bereich	Vaginal, W 38	2400 g (< 3. P)	NA	30 Mo: Wachstums- und Entwick- lungsdefizite
30	(Ring et al. 2005)	11	AC	2,3	NA	Keine	NA, W 37 im Mittel (W 30-40)	3000 g im Mittel (1400-3500 g)	NRV*	NA
31	(De Carolis et al. 2006)	1	A	2	NA	Keine	Vaginal, W 36	3120 g (81.P)	Keine	12 Mo: NE
32	(De Carolis et al. 2006)	1	AC	2	NA	Keine	Vaginal, W 38	3150 g (59.P)	Keine	12 Mo: NE
33	(Hahn et al. 2006)	57	FAC	2,3	36x ER-/ 35x PR-/ 17x HER2+	1x Klumpfuß, 1x kongenitaler VUR, 1x Trisomie 21	21x Sectio, W 37 im Mittel (W 29-42, 5x < W 37, davon 3x < W 34)	2890 g im Mittel (1389-3977 g, 6x < 2500 g)	1x SAB (Neuro- u. Thrombo- zytopenie), 4x NRV	2-157 Mo: NE, 18 Kinder Follow-Up bis Schulalter: 2x Aufmerksam- keitsprobleme
34	(Lycette et al. 2006)	1	AC, dann Paclitaxel + G-CSF	3	ER-/PR-/HER2-	Keine	Vaginal, W 38, Zwillinge	A: 2354 g B: 2426 g	Keine	16 Mo: NE
35	(Nieto et al. 2006)	1	FAC, dann Docetaxel	2,3	ER+/PR+/HER 2-	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie- Syndrom (Mutter)	Vaginal, W 39	3080 g (30.P)	Keine	NA
36	(Potluri et al. 2006)	1	AC, dann Docetaxel	2	ER+/PR+/HER 2+	Hydrocephalus (unter AC-Therapie)	NA, W 34	NA	Hydrocephalus	28 Mo: NE
37	(Potluri et al. 2006)	1	A + Docetaxel	2	ER+/PR+/HER 2-	Präeklampsie	Sectio, W 35	NA	Keine	9 Mo: NE
38	(Jameel und Jamil 2007)	6	FAC	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
39	(Skrablin et al. 2007)	1	AC	3	ER-/PR-/HER2-	Keine	Vaginal, W 37	3130 g	Keine	12 Mo: NE
40	(Wong et al. 2007)	1	FAC	2,3	ER+/PR+	Keine	Vaginal, W 37	2445 g	Keine	NA
41	(Azim et al. 2008)	3	A-basierende Chemotherapie	2	NA	Keine	NA	NA	Keine	27 Mo im Mittel: NE
42	(Diamond et al. 2009)	1	AC	2,3	ER-/PR-/HER2-	Keine	NA	NA	Keine	NA
43	(Garcia-Manero et al. 2009)	7	FAC	2,3	NA	1x zerebrale Lähmung (wahrscheinlich nicht auf Chemotherapie zurückzuführen)	NA, W 35 im Mittel (W 32-40)	NA	2x NRV	120 Mo: NE, außer 1x spastische Diplegie
44	(Morris et al. 2009)	3	AC	2,3	NA	Keine	Sectio, 2x W 35, 1x W 36	NA	Keine	NA
45	(Cardonick et al. 2010b)	62	AC	2,3	NA	1x asymptomatische av-Fistel der A. pulmonalis, 1x vorzeitige Plazentalösung	NA, W 36 im Mittel	2836 g im Mittel	2x transiente Tachypnoe	6-158 Mo: NE

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplika- tionen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
46	(Cardonick et al. 2010b)	7	AC	2	NA	5x IUWR	NA, W 36 im Mittel	2836 g im Mittel	1x NRV	6-158 Mo: NE
47	(Cardonick et al. 2010b)	1	AC	2,3	NA	IUWR	NA	NA	Thrombozytopenie	12 Mo: Tod in Folge schwerer Autoimmunerkrankung
48	(Cardonick et al. 2010b)	1	AC	2,3	NA	Keine	NA	NA	Transiente Tachypnoe, Hyperventilation, Hypokapnie	2 Mo: Periventrikuläre Leukomalazie, Entwicklungsverzögerung
49	(Cardonick et al. 2010b)	1	AC	2	NA	Placenta praevia	NA, W 33	NA	NRV, Anämie, Sepsis	12 Mo: NE
50	(Cardonick et al. 2010b)	15	FAC	2,3	NA	Keine	NA, W 36 im Mittel	NA	1x transiente Tachypnoe, 1x Ikterus	54 Mo im Mittel: NE
51	(Cardonick et al. 2010b)	1	A	2,3	NA	IUWR	NA	NA	Keine	NA
52	(Cordoba et al. 2010)	1	FAC	3	ER+/PR+/HER2-	Keine	Vaginal, W 37	2350 g	Keine	24 Mo: NE
53	(Shieh und Mehta 2011)	1	AC + G-CSF, dann Paclitaxel	2,3	ER-/PR-/HER2-	Oligohydramnion	Sectio, W 36	2380 g	Keine	NA
54	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Docetaxel	2,3	NA	Mukositis (Mutter)	NA, W 36	2438 g	Keine	54 Mo: rezidivierende Otitiden, Z. n. Myringotomie
55	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Docetaxel	2,3	NA	Keine	NA, W 37	2155 g	Keine	61 Mo: verzögerte Sprachentwicklung
56	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel, dann Docetaxel	2,3	NA	Allergische Reaktion auf Paclitaxel, Pylorusstenose	NA, W 36	2410 g	Neutropenie	2 Mo: NE
57	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel, dann Docetaxel	2,3	NA	Hitzewallungen, Übelkeit + Tachykardie unter Paclitaxel	NA, W 36	2892 g	Keine	NA
58	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	2,3	NA	Präeklampsie	NA, W 34	2155 g	Hyperbilirubinämie	117 Mo: NE
59	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	1,2,3	NA	Präeklampsie	NA, W 30	1417 g	NRV, GERD	87 Mo: Selektiver IgA-Mangel, Obstipation
60	(Cardonick et al. 2012)	1	AC + G-CSF, dann Paclitaxel	3	NA	Neutropenie, Pneumonie	NA, W 36	2580 g	Keine	17 Mo: NE
61	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	2,3	NA	Vorzeitige Ruptur der Eihäute	NA, W 36	2835 g	Keine	34 Mo: NE
62	(Cardonick et al. 2012)	1	FAC, dann Paclitaxel	2,3	NA	IUWR	NA, W 36	1956 g	Keine	22 Mo: NE
63	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	2,3	NA	IUWR	NA, W 37	2466 g	Keine	NA
64	(Murthy et al. 2014)	81	FAC	2,3	NA	1x Trisomie 21, 1x VUR, 1x Klumpfuß	54x Vaginal, 27x Sectio, W 37 im Mittel (W 29-41), 28x < W 37	2900 g im Mittel (1300-3900 g)	11x NRV, 1x SAB, 2x Bradykardie, 2x Hypoglykämie, 2x Hypothermie, 3x Ikterus	50 Kinder: 7 J im Mittel (<1-21 J): NE, außer 6x Wachstumsverzögerungen
65	(Simionescu und Median 2015)	2	AC	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	12 Mo: NE
66	(Sule und Ewemad 2015)	3	AC	2x 2,3, 1x 3	NA	Keine	Vaginal, W 37 im Mittel (W 34-40)	3000 g im Mittel (1800-4100 g)	Keine	NA

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplika- tionen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
67	(Sharma et al. 2016)	1	Capecitabin + Lapatinib + Temozolomid bis W 9, dann Dexamethason +FAC+RT (30 Gy)	2,3	ER-/PR- /HER2+	IUWR	Sectio, W 32	NA	Keine	6 Wo: NE

6.1.1.2 Epirubicin

Es konnten 14 Fallberichte (Tab. 2, Nr. 1, 2, 7-9, 12, 13, 18-20, 25, 30, 33-35), zwei Fallserien (Tab. 2, Nr. 10, 15), fünf retrospektive Studien (Tab. 2, Nr. 3-6, 11, 14, 21-24) sowie acht Fälle innerhalb der „Cancer and Pregnancy Registry“ (Tab. 2, Nr. 26-29, 31, 32) identifiziert werden, welche die Gabe von Epirubicin bei insgesamt 78 schwangeren Mammakarzinompatientinnen dokumentieren.

34 Frauen erhielten Epirubicin als Monotherapie (Tab. 2, Nr. 10, 18, 19, 21, 22, 24, 33), 19 in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid (FEC) (Tab. 2, Nr. 1, 3, 8, 9, 15-17, 23, 25-27, 30) und 14 nur in Kombination mit Cyclophosphamid (EC) (Tab. 2, Nr. 2, 4, 5, 14, 20, 28, 31, 34, 35). Seltener waren Kombinationsregimes nur mit 5-Fluorouracil (FE) (Tab. 2, Nr. 12, 13) oder mit Taxanen bzw. Vincaalkaloiden (Tab. 2, Nr. 2, 6, 7, 29, 32). Zudem sind im europäischen Brustkrebsregister 15 Fälle der FEC-Administration während der Schwangerschaft dokumentiert (Loibl et al. 2012b).

Drei Patientinnen wurden bereits im ersten Trimenon chemotherapeutisch behandelt, in einem Fall handelte es sich um Epirubicin in Kombination mit Methotrexat und Vincristin, in den beiden anderen Fällen um FEC-Regimes, einmal in Verbindung mit einer Radiotherapie verabreicht. Zweimal kam es zu einem spontanen Abort des Embryos, im zuletzt beschriebenen Fall entschied sich die Patientin für einen induzierten Abort in der 19. Gestationswoche (Tab. 2, Nr. 6, 27, 30).

Alle anderen Schwangeren erhielten Epirubicin-beinhaltende Therapien erst nach Vollendung der zwölften SSW. In einem Fall wurden unter FEC-Therapie im dritten Trimenon zwei eklampthische tonisch-klonische Anfälle in der 35. SSW beschrieben, welche eine umgehende Entbindung via Sectio caesarea zur Folge hatten (Tab. 2, Nr. 1). Des Weiteren kam es unter Epirubicin-Monotherapie zur Ausbildung eines kongenitalen VUR, einer Rektalatresie sowie einer polyzystischen Niere (Tab. 2, Nr.

Ergebnisse

10, 21, 24). In Kombinationsregimes mit Cyclophosphamid wurde während einer Schwangerschaft eine plazentare Insuffizienz diagnostiziert, die ein vermindertes Geburtsgewicht des Kindes mit sich brachte (Tab. 2, Nr. 14). Außerdem zeigte ein weiteres Neugeborenes eine Klumpfußfehlstellung (Tab. 2, Nr. 28). Der unter FEC-Regime sowie Radiotherapie induziert abortierte Fetus imponierte mit multiplen Missbildungen der Hände sowie Füße (Tab. 2, Nr. 30).

Unter EC-Therapie im zweiten und dritten Trimenon war zudem der intrauterine Tod eines Zwillings in der 31. SSW zu verzeichnen (Tab. 2, Nr. 35). 29 Kinder kamen per Sectio caesarea zur Welt. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2644 g (1650 – 3740 g), wobei 15 Geburten vor Vollendung der 37. SSW beschrieben wurden.

Postnatal wurden jeweils ein Fall der Anämie und Neutropenie, sowie drei Fälle respiratorischer Komplikationen dokumentiert (Tab. 2, Nr. 2, 3, 14). Ein Kind, das während des dritten Trimenons einer FEC-Therapie ausgesetzt war, starb unerwartet und ohne erkennbare Ursache am achten Lebenstag, ein weiteres wurde tot geboren (Tab. 2, Nr. 3, 4). In zwei Fällen wurde eine durch Epirubicin verursachte transiente ventrikuläre Hypokinesie beschrieben. Bei einem der Zwillinge wurde zudem postnatal eine Troponinerhöhung festgestellt. Der intrauterine Tod des anderen Zwillings in der 31. SSW wird ebenfalls auf kardiotoxische Wirkungen Epirubicins zurückgeführt, wobei andere Ursachen, wie beispielsweise ein Oligohydramnion, ebenfalls in differentialdiagnostische Erwägungen bezüglich der Todesursache einbezogen werden müssen (Tab. 2, Nr. 33, 35).

Bei einem mittleren Follow-Up von 19 Monaten (1 – 42 Monate) zeigten sich alle Nachkommen gesund. Auch bei den Kindern mit neonataler ventrikulärer Hypokinesie normalisierte sich die kardiale Funktion nach einem bzw. sechs Monaten (Tab. 2, Nr. 33, 35).

Tab. 2: Epirubicin zur Therapie des PABC

B: Bisphosphonate; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; M: Methotrexat; Mo: Monate; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; NRV: Neonatales respiratorisches Versagen; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; Sectio: Sectio caesarea; VUR: Vesikoureteraler Reflux; W: Gestationswoche

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplifikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Muller et al. 1996)	1	FEC	3	NA	2 eklampthische tonisch-klonische Anfälle (W 35)	Sectio, W 35	1650 g (<10. P)	Keine	NA
2	(Cuvier et al. 1997)	1	Vinorelbin + F, dann EC	2	NA	Keine	Sectio, W 34	2320 g (30. P)	Anämie	35 Mo: NE
3	(Giacalone et al. 1999)	6	FEC	3	NA	Keine	1x Vaginal, 5x Sectio, W 31-37	NA	1x NRV, 1x Leukopenie, 1x Tod am 8. Lebenstag ohne erkennbare Ursache	20 Mo im Mittel: NE
4	(Giacalone et al. 1999)	1	EC	2	NA	NA	NA	NA	Totgeburt	--
5	(Giacalone et al. 1999)	1	EC	3	NA	Keine	Sectio, W 37	NA	Keine	6 Mo: NE
6	(Giacalone et al. 1999)	1	E + M + Vincristin	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--
7	(Gadducci et al. 2003)	1	E + Paclitaxel	2,3	NA	Keine	Sectio, W 36	2280 g (10. P)	Keine	36 Mo: NE
8	(Andreadis et al. 2004)	1	FEC+RT (28 Gy), dann Tamoxifen + B	2,3	ER+/PR+/HER2-	Keine	Sectio, W 35	2070 g	Keine	12 Mo: NE
9	(Ginopoulos et al. 2004)	1	FEC	2,3	NA	Keine	NA, W 35	NA	Keine	NA
10	(Peccatori et al. 2004)	9	E	2,3	NA	1x kongenitaler VUR	NA	NA	Keine	NA
11	(Gentilini et al. 2005)	5	Anthracyclin-basierende Chemotherapie	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
12	(Mathelin et al. 2005)	1	FE	2	ER-/PR-	Keine	Sectio, W 34	2790 g	Keine	42 Mo: NE
13	(Mathelin et al. 2005)	1	FE	2,3	ER+/PR+	Keine	Vaginal, W 35	3690 g	Keine	NA
14	(Ring et al. 2005)	5	EC	2,3	NA	1x plazentare Insuffizienz	NA, W 37 im Mittel (W 30-40)	3000 g im Mittel (1400-3500 g)	2x NRV	NA
15	(Bodner-Adler et al. 2007)	1	FEC	2,3	ER-/PR+/HER2+	Keine	Sectio, W 36	2920 g	Keine	NA
16	(Bodner-Adler et al. 2007)	1	FEC	2,3	ER-/PR-/HER2-	Keine	Vaginal, W 38	2940 g	Keine	NA
17	(Bodner-Adler et al. 2007)	1	FEC	2,3	ER+/PR+/HER2-	Keine	Sectio, W 36	2530 g	Keine	NA
18	(Eedarapalli et al. 2007)	1	E	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
19	(Azim und Peccatori 2008)	1	E	2,3	ER+/PR-/HER2-	Keine	Sectio, W 34	2200 g	Keine	12 Mo: NE
20	(Matsunoki et al. 2008)	1	EC	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
21	(Halaska et al. 2009)	1	E	2,3	NA	Rektalatresie	Sectio, W 35	2540 g	Keine	NA
22	(Halaska et al. 2009)	1	E	3	NA	Keine	Vaginal, W 39	3740 g	Keine	NA
23	(Halaska et al. 2009)	2	FEC	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
24	(Peccatori et al. 2009)	20	E	2,3	NA	1x polyzystische Niere	12x Sectio, W 35 im Mittel (1x W 28)	NA	Keine	24 Mo im Mittel: NE
25	(Sharma et al. 2009)	1	FEC + RT	3	ER-/PR-/HER2+	Keine	Vaginal, W 36	1889 g	Keine	1,5 Mo: NE
26	(Cardonick et al. 2010b)	2	FEC	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	30 Mo: NE
27	(Cardonick et al. 2010b)	1	FEC	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--
28	(Cardonick et al. 2010b)	2	EC	2,3	NA	Klumpfuß	NA	NA	Keine	26 Mo: NE
29	(Cardonick et al. 2010b)	1	E + Docetaxel	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
30	(Leyder et al. 2011)	1	FEC + RT (50 Gy), dann CMF	1 (FEC+ RT), 2 (CMF)	ER+/PR+	Multiple Missbildungen der Hände und Füße	Induzierter Abort, W 19	(280 g)	--	--
31	(Cardonick et al. 2012)	1	EC, dann Docetaxel	2,3	NA	Keine	NA, W 37	2410 g	Keine	16 Mo: NE
32	(Cardonick et al. 2012)	1	E + Docetaxel	2,3	NA	Keine	NA, W 37	2523 g	Keine	NA
33	(Parodi et al. 2012)	1	E	2,3	ER+/PR+/HER2-	Keine	Sectio, W 36	3080 g	Transiente ventrikuläre Hypokinesie	1 Mo: NE, auch normale kardiale Funktion
34	(Pirvulescu et al. 2012)	1	Pacli-taxel, dann EC	2,3	ER-/PR+/HER2+	Keine	Vaginal, W 40	3630 g	Keine	NA: NE
35	(Framarino-dei-Malatesta et al. 2015)	1	EC	2,3	ER-/PR+/HER2-	Intrauteriner Tod eines Zwillings in W 31	Sectio (Notfall, Plazentalösung), W 31	Zwillinge (A: 900 g) B: 2028 g	A: postmortale Hinweise für Tod aufgrund kardiotoxischer Wirkungen Epirubicins B: Troponin ↑, septale Hypokinesie	A: 6 Mo: NE, auch normale kardiale Funktion

6.1.1.3 Mitoxantron

Zwei Fallberichte zur Anwendung des Topoisomerase-II-Inhibitors Mitoxantron bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen wurden dokumentiert (Tab. 3, Nr. 1, 2). Der Wirkstoff wurde beide Male in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid sowie nach dem ersten Trimenon gegeben.

In einem Fall kam es zu einer IUWR des Feten, welcher mit nur 460 g ein deutlich vermindertes Geburtsgewicht aufwies (Tab. 3, Nr. 1), der andere imponierte postnatal mit respiratorischen Komplikationen (Tab. 3, Nr. 2).

Bei Kontrolluntersuchungen nach zwölf Monaten zeigten die Kinder keinerlei Auffälligkeiten.

Ergebnisse

Tab. 3: Mitoxantron zur Therapie des PABC

C: Cyclophosphamid; F: 5-Fluorouracil; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; Mo: Monate; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; NRV: Neonatales respiratorisches Versagen; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Giacalone et al. 1999)	1	F + C + Mito- xantron	2,3	NA	IUWR	Sectio, W 33	460 g	Keine	12 Mo: NE
2	(Giacalone et al. 1999)	1	F + C + Mito- xantron	2,3	NA	Keine	Sectio, W 33	NA	NRV	12 Mo: NE

6.1.2 Antimetabolite

Die Anwendung von Antimetaboliten bei PABC beschränkt sich vornehmlich auf die Wirkstoffe 5-Fluorouracil sowie Methotrexat.

Das Pyrimidinanalogon 5-Fluorouracil, welches über die Synthese fehlerhafter RNA letztlich eine Hemmung der Proteinbiosynthese hervorruft, wird in den allermeisten Fällen in Kombination mit Cyclophosphamid sowie Anthrazyklinen oder Methotrexat verabreicht (FAC/FEC bzw. CMF) (Tab. 1, 2, 5), des häufigeren auch zusammen mit Vincaalkaloiden (Tab. 9, 10). Eine Monotherapie ist äußerst selten (Tab. 4). Der Folsäureantagonist Methotrexat entfaltet seine zytostatische Wirkung hauptsächlich über eine kompetitive Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase, wodurch die DNA- sowie RNA-Synthese supprimiert wird. Vor allem wird Methotrexat innerhalb des CMF-Regimes gegeben (Tab. 5).

6.1.2.1 5-Fluorouracil

Zwei Fälle der Monotherapie mit 5-Fluorouracil in der Therapie des Mammakarzinoms bei schwangeren Frauen sind bekannt (Tab. 4, Nr. 1, 2).

Eines der Kinder mit Exposition während des zweiten Trimenons zeigte *in utero* keinerlei Auffälligkeiten (Tab. 4, Nr. 1). Im anderen Fall wurde 5-Fluorouracil im ersten Trimenon verabreicht, zusätzlich kam es hier zu einer fetalen Strahlenbelastung von 50 mGy. Der Fetus entwickelte eine Knochenaplasie (Tab. 4, Nr. 2).

Leider wurden in beiden Fällen keine Follow-Up Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 4: 5-Fluorouracil zur Therapie des PABC

IS: Ionisierende Strahlung; F: 5-Fluorouracil; NA: Nicht angegeben

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Stadler und Knowles 1971)	1	F	2	NA	Keine	NA	NA	NA	NA
2	(Stephens et al. 1980)	1	F + IS (50 mGy)	1	NA	Knochenaplasie	NA	NA	NA	NA

6.1.2.2 Methotrexat

Sechs retrospektive Datenerhebungen (Tab. 5, Nr. 1, 2, 5, 6, 9, 12, 18, 19), sieben Fallberichte (Tab. 5, Nr. 3, 4, 7, 8, 10, 11, 17) sowie eine Fallserie (Tab. 5, Nr. 13-16) dokumentieren den Gebrauch von Methotrexat bei 30 schwangeren Mammakarzinompatientinnen.

In jeweils einem einzigen Fall wurde Methotrexat als Monotherapie bzw. nur in Kombination mit 5-Fluorouracil verabreicht (Tab. 5, Nr. 7, 8), in zwei Fällen in Kombination mit Anthrazyklinen und Vincaalkaloiden (Tab. 5, Nr. 4, 9). Alle anderen Patientinnen erhielten Methotrexat zusammen mit Cyclophosphamid sowie 5-Fluorouracil (CMF). Zusätzlich wurden 15 Fälle der CMF-Administration innerhalb des europäischen Brustkrebsregisters beschrieben (Loibl et al. 2012b). Siebenmal wurde Methotrexat bereits im ersten Trimenon verabreicht, was in allen Fällen schwerwiegende negative Auswirkungen zur Folge hatte (Tab. 5, Nr. 1, 6, 8-10, 12, 19). In vier Schwangerschaften kam es zu Spontanaborten (Tab. 5, Nr. 1, 6, 9, 19), ein intrauteriner Fruchttod in der 25. SSW wurde nach CMF-Gabe in Gestationswoche fünf bis acht dokumentiert (Tab. 5, Nr. 12).

Bawle et al. beschrieben einen Fall der Methotrexat-Administration im ersten Trimenon mit zusätzlicher Radiotherapie im zweiten Trimenon, in dem der betroffene Fetus eine Mikrozephalie sowie weitere kraniofaziale Auffälligkeiten entwickelte. Mit einem Geburtsgewicht von 820 g wurde er als small for gestational age (SGA) eingestuft und zeigte auch bei Kontrolluntersuchungen im Grundschulalter physische sowie mentale Entwicklungsverzögerungen (Tab. 5, Nr. 8). Eine vergleichsweise geringe Beeinträchtigung im Sinne einer Inguinalhernie wurde bei einem weiteren Kind nach Methotrexat-Exposition während des ersten sowie zweiten Trimenons

Ergebnisse

verzeichnet (Tab. 5, Nr. 10). In vier Fällen kam es zu IUWR unter Methotrexat-Therapie nach Vollendung der zwölften SSW (Tab. 5, Nr. 5, 13, 14, 17), alle anderen Kinder entwickelten sich jedoch unauffällig.

Fünfmal wurde die Entbindung per Sectio durchgeführt, wobei insgesamt acht Kinder vor der 37. SSW zur Welt kamen. Das mittlere Geburtsgewicht (der dokumentierten Fälle) lag bei 1944 g (820- 3000 g), einige Kinder hatten postnatal respiratorische Schwierigkeiten. In einem der Fälle kam es zu Apnoe, Asystolie sowie der Entwicklung einer Sepsis, nach einem Follow-Up von 24 Monaten zeigte das Kind jedoch keinerlei Auffälligkeiten (Tab. 5, Nr. 4). Ein weiteres Neugeborenes mit Trisomie 18 verstarb wenige Tage nach der Geburt (Tab. 5, Nr. 14). In nur sieben Fällen wurden nach durchschnittlich 58 Monaten (1-120 Monate) Kontrolluntersuchungen durchgeführt, wobei sechs der untersuchten Kinder, ausgenommen desjenigen mit Mikrozephalie (Tab. 5, Nr. 8), eine unauffällige Entwicklung zeigten.

Tab. 5: Methotrexat zur Therapie des PABC

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; M: Methotrexat; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; NRV: Neonatales respiratorisches Versagen; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; Sectio: Sectio caesarea; SGA: small for gestational age; W: Gestationswoche
* keine genaue Fallzahl angeben

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplika-tionen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Mulvihill et al. 1987)	1	CMF + Melfhalan	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--
2	(Greene 1988)	2	CMF	1x2, 1x3	NA	Keine	NA	NA	NA	NA
3	(Turchi und Villasis 1988)	1	FAC, dann CMF	1 (ab W 10,5 FAC), 2 (CMF)	NA	Keine	Sectio, W 34,5	2260 g	NA	NA
4	(Willemse et al. 1990)	1	A + M + Vincristin	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 33	2000 g	Apnoe, Asystolie, Sepsis	24 Mo: NE
5	(Zemlickis et al. 1992a)	1	CMF	3	NA	IUWR	NA	NA	Keine	NA
6	(Zemlickis et al. 1992a)	1	CMF	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--
7	(Donnenfeld et al. 1994)	1	M	3	NA	Keine	NA, W 41	NA	NA	1 Mo: Pneumonie
8	(Bawle et al. 1998)	1	MF + RT (0,14 Gy)	1,2 (MF), 2 (RT)	NA	Hypertelorismus, Mikrozephalie, Mikrognathie, erhöhter Haaransatz, Vierfingerfurche	NA, W 29	820 g	SGA	102 Mo: Physische + mentale Entwicklungs- verzögerung
9	(Giacalone et al. 1999)	1	E + M + Vincristin	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
10	(Giannakopoulou et al. 2000)	1	CMF	1,2 (W 6-24)	NA	Inguinalhernie	Vaginal, W 30	1000 g (3. P)	NRV	3 Mo: NE
11	(Schotte et al. 2000)	1	CMF	3	NA	Keine	Vaginal, W 38	NA	Keine	NA
12	(Peres et al. 2001)	1	CMF	1 (W 5-8)	NA	Intrauteriner Fruchttod (W 25), keine Malformationen	--	--	--	--
13	(Kahlert et al. 2004)	1	CMF	2,3	NA	IUWR	Sectio, W 37	2110 g (< 10. P)	Keine	120 Mo: NE
14	(Kahlert et al. 2004)	1	CMF	2,3	NA	IUWR, Trisomie 18	Sectio, W 35	1660 g (< 10. P)	Multiple Komplikationen aufgrund der Chromosomen- aberration	Tod wenige Tage postnatal
15	(Kahlert et al. 2004)	1	CMF	3	NA	Keine	Vaginal, W 35	2660 g (50.-75. P)	Keine	96 Mo: NE
16	(Kahlert et al. 2004)	1	CMF	3	NA	Keine	Sectio, W 34	1990 g (25.-50. P)	Keine	60 Mo: NE
17	(McEwan 2005)	1	CMF	2,3 (ab W 14)	NA	IUWR	Sectio, W 34	< 3. P	Keine	NA
18	(Ring et al. 2005)	11	CMF	2,3	NA	Keine	NA, W 37 im Mittel (W 30-40)	3000 g im Mittel (1400-3500 g)	NRV*	NA
19	(Ring et al. 2005)	1	CMF	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--

6.1.3 Alkylierende Agentien

Das DNA-Strangbrüche verursachende Stickstoff-Lost-Derivat Cyclophosphamid wird in allen in dieser Arbeit dokumentierten Fällen ausschließlich in Kombinationsregimen mit 5-Fluorouracil sowie Anthrazyklinen (FAC / FEC-Schema) bzw. 5-Fluorouracil und Methotrexat (CMF-Schema) verabreicht, weswegen es, obwohl zu den häufig bei PABC verabreichten Alkylantien zählend, an dieser Stelle nicht gesondert erwähnt wird (vgl. Tab. 1, 2, 5).

Zur Monotherapie mit dem alkylierenden Agens Melphalan bei schwangeren Brustkrebspatientinnen existieren zwei Fallbeschreibungen, die jeweils im Rahmen retrospektiver Datenerhebungen dokumentiert wurden (Tab. 6, Nr. 1, 2).

In beiden Fällen wurde Melphalan im ersten Trimenon verabreicht, einmal zusätzlich zu CMF, was jeweils spontane Aborte zur Folge hatte.

Tab. 6: Melphalan zur Therapie des PABC

C: Cyclophosphamid; F: 5-Fluorouracil; M: Methotrexat

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Mulvihill et al. 1987)	1	CMF + Melphalan	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--
2	(Zemlickis et al. 1992a)	1	Melphalan	1	NA	Spontaner Abort	--	--	--	--

6.1.4 Taxane

Taxane zählen zu den natürlich vorkommenden Zytostatika und wirken über Hemmung des Abbaus des für einen reibungslosen Ablauf der Zellteilung notwendigen Spindelapparates. Zu ihnen zählen Paclitaxel sowie der neuere Wirkstoff Docetaxel. Es sind Kombinationsregimes mit unterschiedlichen Wirkstoffen während der Schwangerschaft bekannt, auch die Anwendung als reine Monotherapie wurde dokumentiert (Tab. 7, 8).

6.1.4.1 Docetaxel

Insgesamt konnten sieben Fallberichte (Tab. 7, Nr. 1-6, 11), vier Fälle innerhalb einer retrospektiven deskriptiven Analyse (Tab. 7, Nr. 7-10), sowie sechs Fälle innerhalb der „Cancer and Pregnancy Registry“ (Tab. 7, Nr. 12-17) identifiziert werden, welche die Administration von Docetaxel in der Therapie schwangerer Brustkrebspatientinnen beschreiben.

In den meisten Fällen wurde Docetaxel im Anschluss an Kombinationstherapien bestehend aus Anthrazyklinen und Cyclophosphamid verabreicht (Tab. 7, Nr. 3, 4, 12-14, 16, 17), zwei Schwangere erhielten das Taxan zusammen mit Trastuzumab (Tab. 7, Nr. 6, 11), eine Patientin wurde zusätzlich mit Carboplatin therapiert (Tab. 7, Nr. 11). Selten wurden Anthrazykline zeitgleich mit Docetaxel gegeben (Tab. 7, Nr. 5, 15). Fünf Patientinnen erhielten Docetaxel als reine Monotherapie (Tab. 7, Nr. 2, 7-10). In einem Fall wurde Docetaxel im ersten Trimenon, nach Abschluss der grundlegenden Organogenese, verabreicht, wobei das Kind nach 20 Monaten eine unauffällige Entwicklung zeigte (Tab.7, Nr. 1).

13-mal wurde die Therapie im zweiten Trimenon begonnen, in den verbleibenden drei Fällen im dritten Trimenon. Während einer Schwangerschaft trat bei der werdenden Mutter als Begleiterscheinung der Chemotherapie ein mildes palmarplantares Erythrodysästhesiesyndrom auf, das Neugeborene zeigte keine

Ergebnisse

Auffälligkeiten (Tab. 7, Nr. 3). Ein Kind entwickelte bereits vor Docetaxeltherapie einen Hydrocephalus, der sich postnatal zurückbildete. Nach 28 Monaten wurden keinerlei Folgeschäden beobachtet (Tab. 7, Nr. 4). Während einer Schwangerschaft trat eine Präeklampsie auf, welche jedoch nicht in direkte Kausalität zur Chemotherapie gebracht wurde. Das Kind zeigte nach neun Monaten eine normale Entwicklung (Tab. 7, Nr. 5). Bei gleichzeitiger Trastuzumabgabe bildete sich jeweils ein Anhydramnion, die Feten zeigten IUWR (Tab. 7, Nr. 6, 11). In einem Fall wurde nach initialer AC-Therapie und anschließender Taxangabe das Auftreten einer Pylorusstenose dokumentiert (Tab. 7, Nr. 16).

Im Mittel wurden die Kinder in der 36. Gestationswoche (32.-40. W) entbunden. Eine Sectio wurde in fünf Fällen durchgeführt. Außer einem Fall der neonatalen Neutropenie (Tab. 7, Nr. 16) wurden keine weiteren postnatalen Komplikationen dokumentiert. Bei einem mittleren Follow-Up von 25 Monaten (2-61 Monate) imponierte ein Kind mit wiederkehrenden Otitiden bei Z. n. Myringotomie (Tab. 7, Nr. 12), ein anderes zeigte eine verzögerte Sprachentwicklung (Tab. 7, Nr. 14). Die übrigen Kinder erschienen gesund.

Tab. 7: Docetaxel zur Therapie des PABC

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; Mo: Monate;

NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; P: Perzentile; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

*Anhydramnion/ IUWR wahrscheinlich durch Therapie mit Trastuzumab bedingt

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(De Santis et al. 2000)	1	Vinorelbin, dann Docetaxel	1,2 (ab W 15)	ER+/PR-	Keine	Sectio, W 32	1620 g (30. P)	Keine	20 Mo: NE
2	(Gainford und Clemons 2006)	1	Docetaxel	3	ER+/PR+/HER2+	Keine	Vaginal, W 40	NA	Keine	15 Mo: NE
3	(Nieto et al. 2006)	1	FAC, dann Docetaxel	2,3	ER+/PR+/HER2-	Palmar-plantares Erythrodysästhesie- syndrom (Mutter)	Vaginal, W 39	3080 g (30. P)	Keine	NA
4	(Potluri et al. 2006)	1	AC, dann Docetaxel	2	ER+/PR+/HER2+	Hydrocephalus (unter AC-Therapie)	NA, W 34	NA	Hydrocephalus	28 Mo: NE
5	(Potluri et al. 2006)	1	A + Docetaxel	2	ER+/PR+/HER2-	Präeklampsie	Sectio, W 35	NA	Keine	9 Mo: NE
6	(Sekar und Stone 2007)	1	Docetaxel + Trastuzu- mab	2,3	NA	Anhydramnion (W 30), IUWR*	Sectio, W 36	2230 g (5. P)	Keine	NA
7	(Garcia-Manero et al. 2009)	1	Docetaxel	2,3	NA	Keine	Sectio, W 35	1850 g	Keine	25 Mo: NE
8	(Garcia-Manero et al. 2009)	1	Docetaxel	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 39	3080 g	Keine	24 Mo: NE

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
9	(Garcia-Manero et al. 2009)	1	Docetaxel	3	NA	Keine	Vaginal, W 34	2850 g	Keine	12 Mo: NE
10	(Garcia-Manero et al. 2009)	1	Docetaxel	3	NA	Keine	Vaginal, W 40	3200 g	Keine	36 Mo: NE
11	(Gottschalk et al. 2011)	1	Docetaxel + Trastu- zumab + Carbo- platin	2,3	ER+/PR+/HER2+	Anhydramnion, fetale renale Insuffizienz (W 21), IUWR	Sectio, W 34	NA	Keine	NA: NE
12	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Docetaxel	2,3	NA	Mukositis (Mutter)	NA, W 36	2438 g	Keine	54 Mo: rezidivierende Otitiden, Z. n. Myringotomie
13	(Cardonick et al. 2012)	1	EC, dann Docetaxel	2,3	NA	Keine	NA, W 37	2410 g	Keine	16 Mo: NE
14	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Docetaxel	2,3	NA	Keine	NA, W 37	2155 g	Keine	61 Mo: verzögerte Sprachent- wicklung
15	(Cardonick et al. 2012)	1	E + Docetaxel	2,3	NA	Keine	NA, W 37	2523 g	Keine	NA
16	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel, dann Docetaxel	2,3	NA	Allergische Reaktion auf Paclitaxel, Pylorusstenose	NA, W 36	2410 g	Neutropenie	2 Mo: NE
17	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel, dann Docetaxel	2,3	NA	Hitzewallungen, Übelkeit + Tachykardie unter Paclitaxel	NA, W 36	2892 g	Keine	NA

6.1.4.2 Paclitaxel

Acht Fallberichte (Tab. 8, Nr. 1-6, 15, 16) sowie acht Fälle innerhalb der „Cancer and Pregnancy Registry“ (Tab. 8, Nr. 7-14) beschreiben Schwangerschaften, in denen Paclitaxel zur Therapie eines Mammakarzinoms verabreicht wurde.

In zwei Fällen wurde Paclitaxel als reine Monotherapie verabreicht, meistens jedoch im Anschluss an eine AC- bzw. FAC-Therapie. Eine Patientin erhielt den Wirkstoff in Kombination mit Trastuzumab sowie Dexamethason und einer Hirnbestrahlung bei bekannten zerebralen Metastasen (Tab. 8, Nr. 16).

Während einer Schwangerschaft wurde die Paclitaxeltherapie bereits im ersten Trimenon begonnen, 13 Patientinnen erhielten Paclitaxel im zweiten und dritten Trimenon, die verbleibenden zwei Frauen nur im dritten. Bei drei Schwangerschaften kam es zur Präeklampsie. Bei gleichzeitiger Administration von Trastuzumab entwickelte sich einmal ein Anhydramnion (Tab.8, Nr. 4), in einem anderen Fall konnte unter AC- und anschließender Paclitaxeltherapie die Ausbildung eines

Ergebnisse

Oligohydramnions dokumentiert werden (Tab. 8, Nr. 6). Ein Fall einer Neutropenie sowie Pneumonie wurde beschrieben (Tab. 8, Nr. 9), in einer weiteren Schwangerschaft kam es zur vorzeitigen Ruptur der Eihäute (Tab. 8, Nr. 10). Zwei Frauen reagierten allergisch auf Paclitaxel, weswegen sie auf Docetaxel umgestellt wurden. In einem dieser Fälle wurde beim Fetus zusätzlich eine Pylorusstenose diagnostiziert (Tab. 8, Nr. 11, 12). Zwei Kinder zeigten IUWR unter FAC- bzw. AC- und anschließender Paclitaxeltherapie (Tab. 8, Nr. 13, 14).

In sechs Fällen entbanden die Patientinnen via Sectio caesarea. Das Geburtsgewicht war in fast allen Fällen leicht- bis mittelgradig erniedrigt, im Mittel lag es bei 2379 g (1417- 3630 g). Zehn Kinder kamen vor Vollendung der 37. SSW zur Welt, ein Fetus unter AC- und anschließender Paclitaxeltherapie bereits in der 30. SSW mit neonatalem respiratorischem Versagen sowie gastroösophagealem Reflux (Tab. 8, Nr. 8). Das Kind unter gleichzeitiger Gabe von Trastuzumab kam in der 32. SSW zur Welt und imponierte ebenfalls mit ventilationsbedürftigen respiratorischen Komplikationen, zusätzlich zu einer Bakteriämie (Tab. 8, Nr. 4). Ein Fall der Hyperbilirubinämie (Tab. 8, Nr. 7) und einer der neonatalen Neutropenie wurden dokumentiert (Tab. 8, Nr. 11). Bei einem mittleren Follow-Up von 35 Monaten (2-117 Monate) fiel ein Kind mit selektivem IgA-Mangel und Obstipationsneigung auf, die anderen Kinder entwickelten sich normal.

Tab. 8: Paclitaxel zur Therapie des PABC

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; Mo: Monate; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; NRV: Neonatales respiratorisches Versagen; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

*Anhydramnion wahrscheinlich durch Therapie mit Trastuzumab bedingt

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Gadducci et al. 2003)	1	Paclitaxel + E	2,3	NA	Keine	Sectio, W 36	2280 g (10. P)	Keine	36 Mo: NE
2	(Gonzalez-Angulo et al. 2004)	1	Paclitaxel	2,3	NA	Präeklampsie	Sectio, W 37	2450 g (10. P)	Keine	12 Mo: NE
3	(Lycette et al. 2006)	1	AC, dann Paclitaxel + G-CSF	3	ER-/PR-/HER2-	Keine	Vaginal, W 38, Zwillinge	A: 2354 g B: 2426 g	Keine	16 Mo: NE
4	(Bader et al. 2007)	1	Paclitaxel + Trastu- zumab	2,3	ER-/PR+/HER2+	Anhydramnion*	Sectio, W 32	1460 g (10. P)	Bakteriämie, NRV	3 Mo: NE
5	(Morris et al. 2009)	1	Paclitaxel	2,3	ER+/HER2+	Keine	Sectio, W 38	NA	Keine	NA

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
6	(Shieh und Mehta 2011)	1	AC + G-CSF, dann Paclitaxel	2,3	ER-/PR-/HER2-	Oligohydramnion	Sectio, W 36	2380 g	Keine	NA
7	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	2,3	NA	Präeklampsie	NA, W 34	2155 g	Hyperbilirubinämie	117 Mo: NE
8	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	1,2,3	NA	Präeklampsie	NA, W 30	1417 g	NRV, gastroösophagealer Reflux	87 Mo: Selektiver IgA-Mangel, Obstipation
9	(Cardonick et al. 2012)	1	AC + G-CSF, dann Paclitaxel	3	NA	Neutropenie, Pneumonie	NA, W 36	2580 g	Keine	17 Mo: NE
10	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	2,3	NA	Vorzeitige Ruptur der Eihäute	NA, W 36	2835 g	Keine	34 Mo: NE
11	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel, dann Docetaxel	2,3	NA	Allergische Reaktion auf Paclitaxel, Pylorusstenose	NA, W 36	2410 g	Neutropenie	2 Mo: NE
12	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel, dann Docetaxel	2,3	NA	Hitzewallungen, Übelkeit + Tachykardie unter Paclitaxel	NA, W 36	2892 g	Keine	NA
13	(Cardonick et al. 2012)	1	FAC, dann Paclitaxel	2,3	NA	IUWR	NA, W 36	1956 g	Keine	22 Mo: NE
14	(Cardonick et al. 2012)	1	AC, dann Paclitaxel	2,3	NA	IUWR	NA, W 37	2466 g	Keine	NA
15	(Pirvulescu et al. 2012)	1	Paclitaxel, dann EC	2,3	ER-/PR+/HER2+	Keine	Vaginal, W 40	3630 g	Keine	NA: NE
16	(Gupta et al. 2014)	1	Paclitaxel + Trastu- zumab + Dexa- methason + RT	2,3	ER-/PR-/HER2+	Keine	Sectio, W 38	NA	Keine	6 Mo: NE

6.1.5 Vincaalkaloide

Die zu den Mitosegiften zählenden und natürlich vorkommenden Vincaalkaloide entfalten ihre zytostatische Wirkung über Hemmung der Bildung der Kernspindel. Zur Anwendung bei PABC kamen die beiden Wirkstoffe Vincristin sowie Vinorelbin, letzterer sehr oft in Kombination mit 5-Fluorouracil oder auch mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Tab. 9, 10).

Ergebnisse

6.1.5.1 Vincristin

Insgesamt konnten fünf Fälle der Vincristingabe bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um zwei Fallberichte (Tab. 9, Nr. 1, 2), einen Fall, der im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie beschrieben wurde (Tab. 9, Nr. 3), sowie um zwei Fälle aus einer retrospektiven Datenerhebung (Tab. 9, Nr. 4, 5).

Vincristin wurde nur zusammen mit anderen Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Epirubicin, Methotrexat, 5-Fluorouracil oder Cyclophosphamid verabreicht. Zweimal wurde die Therapie bereits im ersten Trimenon begonnen, wobei es in einem der Fälle unter gleichzeitiger Epirubicin- und Methotrexatadministration zu einem spontanen Abort kam (Tab. 9, Nr. 4). Die andere Schwangerschaft verlief komplikationslos (Tab. 9, Nr. 3). In den übrigen drei Fällen wurde die Therapie mit Vincristin erst nach Vollendung der zwölften SSW begonnen.

Bei keinem der Feten wurden Schwangerschaftsanomalien oder Malformationen beobachtet. Alle Kinder wurden vor der 37. SSW entbunden. Sie zeigten bis auf eine Ausnahme keine neonatalen Komplikationen. Ein Neugeborenes entwickelte nach der Entbindung eine Sepsis und zeigte respiratorische Auffälligkeiten. Jedoch konnten sowohl diese Krankheitsbilder als auch die letztlich auftretende Asystolie erfolgreich behandelt werden (Tab. 9, Nr. 2). Bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 16 Monaten (4-24 Monate) zeigten alle Nachkommen eine normale Entwicklung.

Tab. 9: Vincristin zur Therapie des PABC

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

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Tobias und Bloom 1980)	1	Vincristin + A (+ Predni- solon)	2	NA	Keine	Vaginal, W 31	1990 g	Keine	4 Mo: NE
2	(Willemse et al. 1990)	1	Vincristin + A + M	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 33	2000 g	Apnoe, Asystolie, Sepsis	24 Mo: NE
3	(Zemlickis et al. 1992a)	1	Vincristin + FAC + Tamoxifen	1	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
4	(Giacalone et al. 1999)	1	Vincristin + E + M	1	NA	Spontaner Abort	-	-	-	-
5	(Giacalone et al. 1999)	1	Vincristin + A	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 35	NA	Keine	20 Mo: NE

Ergebnisse

6.1.5.2 Vinorelbin

Sechs Fallberichte (Tab. 10, Nr. 1-3, 8, 9, 11), vier Fälle im Rahmen einer retrospektiven landesweiten Datenerhebung bezüglich Fällen von Mammakarzinomen in der Schwangerschaft (Tab. 10, Nr. 4-7), sowie ein Fall innerhalb eines internationalen Registers (Tab. 10, Nr. 10) wurden identifiziert.

Einmal wurde Vinorelbin als reine Monotherapie gegeben, zweimal wurde im Anschluss mit Docetaxel bzw. mit EC-Therapie weiterbehandelt. In den übrigen Fällen wurde Vinorelbin entweder zusammen mit 5-Fluorouracil oder Trastuzumab verabreicht. Im ersten Trimenon wurde die Behandlung nur in einem Fall begonnen, der Fetus entwickelte sich unauffällig (Tab. 10, Nr. 8). Unter gleichzeitiger Administration von Trastuzumab entwickelte sich ein Anhydramnion (Tab. 10, Nr. 11). Davon abgesehen konnten keinerlei weitere Schwangerschaftskomplikationen oder Anomalien festgestellt werden.

Im Mittel wurden die Kinder in der 36. SSW (32.- 41. SSW) entbunden, fünf via Sectio caesarea. Das Geburtsgewicht lag durchschnittlich bei 2455 g (1620- 3300 g). Die neonatalen Komplikationen beschränkten sich auf einen Fall der Anämie (Tab. 10, Nr. 1). Bei Kontrolluntersuchungen nach im Schnitt 31 Monaten (4- 80 Monate) zeigten alle Nachkommen eine normale Entwicklung.

Tab. 10: Vinorelbin zur Therapie des PABC

C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; Mo: Monate; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; P: Perzentile; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

*Anhydramnion wahrscheinlich durch Therapie mit Trastuzumab bedingt

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Cuvier et al. 1997)	1	Vinorelbin + F, dann EC	2	NA	Keine	Sectio, W 34	2320 g (30. P)	Anämie	35 Mo: NE
2	(Cuvier et al. 1997)	1	Vinorelbin + F	3	NA	Keine	Vaginal, W 37	3230 g (50. P)	Keine	34 Mo: NE
3	(Cuvier et al. 1997)	1	Vinorelbin + F	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 41	3300 g (40. P)	Keine	23 Mo: NE
4	(Giacalone et al. 1999)	1	Vinorelbin + F	2,3	NA	Keine	Sectio; W 34	NA	Anämie	80 Mo: NE
5	(Giacalone et al. 1999)	1	Vinorelbin + F	2,3	NA	Keine	Vaginal, W 40	NA	Keine	40 Mo: NE
6	(Giacalone et al. 1999)	1	Vinorelbin + F	3	NA	Keine	Vaginal, W 38	NA	Keine	75 Mo: NE

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
7	(Giacalone et al. 1999)	1	Vinorelbin + F	3	NA	Keine	Sectio, W 35	NA	Keine	12 Mo: NE
8	(De Santis et al. 2000)	1	Vinorelbin, dann Docetaxel	1,2 (ab W 15)	ER+/PR-	Keine	Sectio, W 32	1620 g (30. P)	Keine	20 Mo: NE
9	(Fanale et al. 2005)	1	Vinorelbin + Trastuzu- mab	3	ER-/PR-/HER2+	Keine	Vaginal, W 34	2270 g (20. P)	Keine	6 Mo: NE
10	(Cardonick et al. 2010b)	1	Vinorelbin	2,3	NA	Keine	NA	NA	Keine	4 Mo: NE
11	(El-Safadi et al. 2012)	1	Vinorelbin + Trastuzu- mab	3	ER-/PR-/HER2+	Anhydramnion*	Sectio, W 33	1990 g	Keine	13 Mo: NE

6.2 Antihormonelle Therapie

6.2.1 Antiestrogene/SERM

Der selektive Estrogenrezeptormodulator (SERM - selective estrogen receptor modulator) Tamoxifen, welcher eine kompetitive Hemmung von ER sowie eine Stimulation von PR bewirkt, sollte nach derzeitigem Kenntnisstand nicht während der Schwangerschaft gegeben werden. Jedoch sind einige Frauen unter Tamoxifentherapie schwanger geworden (Tab. 11).

Zehn Fallberichte beschreiben die Verwendung von Tamoxifen bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen (Tab. 11, Nr. 3-12). Zusätzlich konnten zwei weitere retrospektive Analysen, bei denen Tamoxifen in Kombinationsregimes während der Schwangerschaft angewendet wurde, identifiziert werden (Tab. 11, Nr. 1,2).

In zehn der insgesamt zwölf Schwangerschaften wurde Tamoxifen zum Zeitpunkt der Konzeption oder im ersten Trimenon verabreicht (Tab. 11, Nr. 1, 3-6, 8-12). In fünf Fällen wurde Tamoxifen als antihormonelle Monotherapie gegeben (Tab. 11, Nr. 3-6, 8), in den anderen Fällen wurde entweder eine kombinierte Therapie mit Anthrazyklinen, Trastuzumab oder Goserelin durchgeführt (Tab. 11, Nr. 1, 2, 7, 9-12). In einem Fall wurde die Patientin zusätzlich mit Bisphosphonaten therapiert. Drei Feten waren *in utero* zusätzlich zur Chemotherapie ionisierender Strahlung ausgesetzt (Tab. 11, Nr. 3, 5, 7).

Ergebnisse

Dreimal wurden bei der Anwendung von Tamoxifen während des ersten Trimenons schwere Missbildungssyndrome beschrieben. Ein Neugeborenes bot das klinische Bild eines Goldenhar-Syndroms, welches sich durch kraniofaziale Mikrosomie, okuläre Dermoidzysten sowie vertebrale Anomalien kennzeichnet. Jedoch war das Kind *in utero* zusätzlich zu Tamoxifen auch anderen potentiell teratogen-toxisch wirkenden Substanzen wie Kokain, Marihuana sowie ionisierender Strahlung ausgesetzt (Tab. 11, Nr. 3).

Dem Hersteller von Tamoxifen, der Firma AstraZeneca, waren zu diesem Zeitpunkt bereits 50 Fälle der Tamoxifenadministration während der Schwangerschaft bekannt, von denen zehn Neugeborene zum Teil schwere kongenitale Missbildungen aufwiesen, zwei davon ebenfalls kraniofaziale Defekte (Barthelmes und Gateley 2004). Ein weiterer Fall kraniofazialer Missbildungen wurde im Rahmen eines Pierre-Robin-Syndroms beschrieben. Das Kind imponierte mit einer schweren Mikrognathie, Glossoptose und einer Gaumenspalte. Zudem wies es einen Klumpfuß und dysplastische Veränderungen des Acetabulum sowie des Os sacrum auf (Tab. 11, Nr. 8).

In einem weiteren Fallbericht wurde ein weibliches Neugeborenes mit multiplen genitalen Fehlbildungen sowie partieller Virilisierung im Rahmen eines Hermaphroditismus beschrieben (Tab. 11, Nr. 4). Die Entwicklung dieser drei Kinder wurde nicht weiterverfolgt. Bei zwei Schwangerschaften kam es jeweils zur Ausbildung eines Anhydramnions, was höchstwahrscheinlich auf die gleichzeitige Behandlung mit Trastuzumab zurückführbar ist (Tab. 11, Nr. 9, 10).

Sieben Kinder wurden via Sectio entbunden, davon ein Zwillingsspaar. Im Mittel wurden die Kinder in der 32. SSW entbunden. Fünf Neugeborene boten respiratorische Komplikationen, eines litt zusätzlich an renalem Versagen, bei einem weiteren wurde eine nekrotisierende Enterokolitis diagnostiziert (Tab. 11, Nr. 5, 8-10). Die beiden Kinder unter gleichzeitiger Trastuzumabtherapie verstarben nach der Geburt (Tab. 11, Nr. 9, 10).

Bei fünf Nachkommen wurden Follow-Up-Untersuchungen nach im Mittel 32 Monaten (12-66 Monate) dokumentiert (Tab. 11, Nr. 5-7, 11, 12). Die Entwicklung war unauffällig.

Ergebnisse

Tab. 11: Tamoxifen zur Therapie des PABC

A: Doxorubicin; B: Bisphosphonate; C: Cyclophosphamid; E: Epirubicin; F: 5-Fluorouracil; IS: Ionisierende Strahlung (im Rahmen der Diagnostik); Mo: Monate; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; NRV: Neonatales respiratorisches Versagen; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

*Tod wahrscheinlich durch Therapie mit Trastuzumab bedingt

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Zemlickis et al. 1992a)	1	Tamoxifen + Vincristin +FAC	1	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
2	(Zemlickis et al. 1992a)	1	Tamoxifen + FAC	3	NA	Keine	NA	NA	Keine	NA
3	(Cullins et al. 1994)	1	Tamoxifen (+IS)	Präkon- zeption, 1,2	NA	Goldenhar-Syndrom	Sectio, W 26	NA	Keine	NA
4	(Tewari et al. 1997)	1	Tamoxifen	Präkon- zeption, 1,2	NA	Hermaphroditismus	Vaginal, W 29	1360 g	Keine	NA
5	(Isaacs et al. 2001)	1	Tamoxifen + RT (0,0017 Gy)	1,2,3	ER+/PR-/HER2-	Keine	Sectio, W 31	1940 g (75. P)	NRV, nekrotisierende Enterokolitis	24 Mo: NE
6	(Oksuzoglu und Guler 2002)	1	Tamoxifen	1	ER+	Keine	NA	NA	Keine	27 Mo: NE
7	(Andreadis et al. 2004)	1	FEC, dann Tamoxifen + B + RT (28 Gy)	2,3 (RT in W 17)	ER+/PR+/HER2-	Keine	Sectio, W 35	2070 g	Keine	12 Mo: NE
8	(Berger und Clericuzio 2008)	1	Tamoxifen	Präkon- zeption, 1 (bis W 6)	ER+	Pierre-Robin- Syndrom, Klumpfuß, Acetabulum- und Sakrumdysplasie	Vaginal, W 32	1983 g (75. P)	Atemwegsobstruktion	NA
9	(Beale et al. 2009)	1	Tamoxifen + Trastuzu- mab (+ Methadon)	Präkon- zeption, 1,2	ER+/HER2+	Anhydramnion, vorzeitige Ruptur der Eihäute	Sectio, W 31, Zwillinge	A: 1590 g B: 1705 g	A: NRV, renales Versagen B: transientes NRV	A: 3 Mo: Tod durch respirator- isches Versagen*
10	(Warraich und Smith 2009)	1	Tamoxifen + Trastuzu- mab + Goserelin	1,2,3	ER+/PR-/HER2+	Anhydramnion	NA	NA	Schwere pulmonale Hypoplasie, Atelektasen	40 min: Tod*
11	(Koca et al. 2011)	1	Tamoxifen + Goserelin	Präkon- zeption	ER+/PR+/HER2-	Keine	Sectio, W 39	3150 g	Keine	66 Mo: NE
12	(Ishizuka und Satou 2013)	1	Tamoxifen + Goserelin	Präkon- zeption, 1,2	ER+	Keine	Sectio, NA	2544 g	Keine	NA: NE

6.2.2 GnRH-Analoga

Gonadotropin-releasing-hormone (GnRH)-Analoga führen, kontinuierlich gegeben, über eine Dauerstimulation der hypophysären Gonadenachse letztlich zur Hemmung der Sexualhormonausschüttung.

Ergebnisse

Vier Fallberichte, die Schwangerschaften unter Goserelinadministration beschreiben, konnten identifiziert werden (Tab. 12, Nr. 1-4).

In allen Fällen wurden die Patientinnen unter der Gabe von Goserelin ungewollt schwanger. Die Exposition erfolgte präkonzeptiv sowie über den Zeitraum des ersten und zweiten Trimenons. Aufgrund einer ovariellen Metastasierung eines duktales Mammakarzinoms musste in einem Fall ein therapeutischer Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden (Tab. 12, Nr. 2).

Die übrigen Schwangerschaften hingegen verliefen komplikationslos (Tab. 12, Nr. 1, 3, 4). Auch nach der Entbindung wurden bei den Neugeborenen keinerlei Auffälligkeiten festgestellt. Bei zwei Kindern wurden Follow-Up-Untersuchungen nach drei (Tab. 12, Nr. 3) bzw. 36 Monaten (Tab. 12, Nr. 1) durchgeführt. Beide Kinder entwickelten sich normal.

Tab. 12: Goserelin zur Therapie des PABC

NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

Nr.	Referenz	n	Therapie-regime	Trimester der Exposition	Rezeptor-eigenschaften	Schwangerschafts-komplikationen/Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/Komplikationen	Follow-Up
1	(Jimenez-Gordo et al. 2000)	1	Goserelin	Präkonzeption, 1,2 (bis W 16)	ER+/PR-	Keine	NA	3500 g	Keine	36 Mo: NE
2	(Vandenput et al. 2006)	1	Goserelin	Präkonzeption, 1,2	ER+/PR+/HER2-	Therapeutischer Abort	-	-	-	-
3	(Hill und Madarnas 2011)	1	Goserelin	Präkonzeption, 1,2	ER-/PR+/HER2-	Keine	NA, W 41	NA	Keine	3 Mo: NE
4	(Ishizuka und Satou 2013)	1	Goserelin + Tamoxifen	Präkonzeption, 1,2	ER+	Keine	Sectio, NA	NA	Keine	NA

6.3 Target-Therapie

6.3.1 Monoklonale Antikörper

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab bindet an den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2 auf der Oberfläche von Tumorzellen und hemmt dadurch deren Wachstum. Vor Anwendung sollte stets der Nachweis einer

Ergebnisse

Überexpression dieses Rezeptors auf den malignen Zellen erfolgen (Paik et al. 2002, Slamon et al. 1987, Slamon et al. 2001).

Zur Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft mit Trastuzumab gibt es zum jetzigen Zeitpunkt hauptsächlich Fallberichte, in welchen 22 Schwangerschaften, darunter eine Zwillingschwangerschaft, beschrieben werden (Tab. 13, Nr. 1-18, 20-23). Außerdem existiert eine internationale, multizentrische randomisierte Phase-III-Studie namens HERceptin Adjuvant (HERA). Sie untersuchte unter anderem das Outcome von 16 Kindern von Patientinnen, die während oder bis zu drei Monate nach Trastuzumabgabe schwanger wurden (Tab. 13, Nr. 19).

Unter den Fallberichten sind 14 Fälle der Exposition im ersten Trimenon bekannt (Tab. 13, Nr. 2, 3, 6-12, 14, 16, 18, 22, 23), wobei der überwiegende Anteil der Mammakarzinompatientinnen unter Trastuzumabtherapie ungeplant schwanger wurde. Bei vier Patientinnen wurde die Behandlung nach Bekanntwerden der Schwangerschaft eingestellt. 13 Patientinnen wurden nur mit Trastuzumab therapiert, wohingegen in den verbleibenden Fällen Zweier- oder Dreierkombinationsregimes mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Tamoxifen, Goserelin und Carboplatin angewendet wurden. Eine Schwangere erhielt bei zerebralen Metastasen zusätzlich Dexamethason sowie eine kraniale Radiotherapie (Tab. 13, Nr. 21). Bei 13 der insgesamt 20 Schwangerschaften wurde ein Oligo- bzw. Anhydramnion festgestellt (Tab. 13, Nr. 2, 4, 5, 8-10, 12, 15, 17, 18, 20, 22, 23), acht Frauen wurden hierbei im ersten Trimenon behandelt, sieben erhielten Trastuzumab als Monotherapie. Des Weiteren trat in zwei Fällen zusätzlich eine fetale IUWR auf, in jeweils einem Fall kam es zudem zu vorzeitiger Plazentalösung, vaginaler Blutung, vorzeitiger Ruptur der Eihäute oder fetaler renaler Insuffizienz.

15 Kinder wurden per Sectio entbunden, im Mittel in der 34. Gestationswoche. Bis auf eine Ausnahme (Tab. 13, Nr. 11) lag ihr Geburtsgewicht unter 2700 g. In zehn Fällen kam es zu neonatalen Komplikationen, darunter waren acht Kinder von Patientinnen, die in der Schwangerschaft ein Oligo- bzw. Anhydramnion entwickelten. Alle dieser Kinder litten unter respiratorischen Komplikationen (Tab. 13, Nr. 4, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 23). Bei drei Kindern kam es zeitgleich zu renalem Versagen (Tab. 13, Nr. 4, 9, 12). Vier Kinder verstarben innerhalb der ersten vier Lebensmonate (Tab. 13, Nr. 9, 10, 12, 15). Die anderen Nachkommen zeigten bei Follow-Up Untersuchungen nach im Mittel 22 Monaten (2-84 Monate) eine normale Entwicklung. Eine ektopische Schwangerschaft wurde elektiv beendet. Bei den 16

Ergebnisse

Patientinnen der HERA-Studie wurden insgesamt elf Aborte verzeichnet, vier davon waren spontane Aborte, sieben wurden elektiv durchgeführt (Tab. 13, Nr. 19). Letztere wurden jedoch nicht auf Schwangerschaftskomplikationen, sondern auf gewisse Unsicherheiten und Ängste bezüglich der fetalen Trastuzumabexposition sowohl seitens der Patientinnen als auch der behandelnden Ärzte zurückgeführt (Azim et al. 2012). Die fünf Lebendgeburten wogen im Mittel 3485 g und zeigten alle eine normale Entwicklung.

Tab. 13: Trastuzumab zur Therapie des PABC

EF: Ejektionsfraktion; IUWR: Intrauterine Wachstumsrestriktion; J: Jahre; Mo: Monate; MOV: Multiorganversagen; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; NRV: Neonatales respiratorisches Versagen; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Fanale et al. 2005)	1	Trastuzumab + Vinorelbin	3	ER-/PR-/HER2+	Keine	Vaginal, W 34	2270 g (20. P)	Keine	6 Mo: NE
2	(Watson 2005)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1, 2	NA	Anhydramnion (W 23)	Vaginal, W 37,5	2960 g (40. P)	Keine	6 Mo: NE
3	(Waterston und Graham 2006)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1	NA	Keine	Vaginal, NA	NA	Keine	NA
4	(Bader et al. 2007)	1	Trastuzumab + Paclitaxel	2,3	ER-/PR+/HER2+	Anhydramnion, IUWR	Sectio, W 32	1460 g (10. P)	Bakteriämie, transientes NRV, transientes renales Versagen	3 Mo: NE
5	(Sekar und Stone 2007)	1	Trastuzumab + Docetaxel	2,3	NA	Anhydramnion (W 30), IUWR	Sectio, W 36	2230 g	Keine	NA
6	(Shrim et al. 2007)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1, 2	ER-/PR-/HER2+	Keine	Sectio, W 37	2600 g (10. P)	Keine	2 Mo: NE
7	(Berveiller et al. 2008)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1	ER-/PR-/HER2+	Ektope Schwangerschaft, elektiver Abort	-	-	-	-
8	(Pant et al. 2008)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1,2,3	ER-/PR-/HER2+	Oligohydramnion	NA, W 32	1810 g	Keine	60 Mo: NE
9	(Weber- Schoendorfer und Schaefer 2008)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1,2	NA	Oligohydramnion, vorzeitige Plazentalösung	Sectio, W 27	NA	Verminderte renale Perfusion, renale Dys-/Hypoplasie, NRV	4 Mo: Tod
10	(Witzel et al. 2008)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1,2,3	ER+/PR-/HER2+	Oligohydramnion, vaginale Blutung	Sectio, W 27	1015 g (57. P)	NRV, Capillary Leak Syndrome, nekrotisierende Enterokolitis	21.Woche: Tod durch MOV
11	(Azim et al. 2009)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption	ER-/PR-/HER2+	Keine	Sectio, W 39	3550 g	Keine	14 Mo: NE
12	(Beale et al. 2009)	1	Trastuzumab + Tamoxifen (+ Methadon)	Präkon- zeption, 1,2	ER+/HER2+	Anhydramnion, vorzeitige Ruptur der Eihäute	Sectio, W 31 Zwillinge	A: 1590 g B: 1705 g	A: NRV, renales Versagen B: transientes NRV	A: 3 Mo: Tod durch respiratori- sches Versagen
13	(Goodyer et al. 2009)	1	Trastuzumab	2	ER-/PR-/HER2+	Keine	Sectio, W 29	1220 g	NRV	36 Mo: NE

Ergebnisse

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplika-tionen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
14	(Goodyer et al. 2009)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1	ER-/PR-/HER2+	2 Gestationssäcke, nur in einem ein- lebender Fetus	Vaginal, W 39	2940 g	Keine	24 Mo: NE
15	(Warraich und Smith 2009)	1	Trastuzumab + Tamoxifen + Goserelin	2	ER+/PR-/HER2+	Anhydramnion	Sectio, W 37	2690 g	Schwere pulmonale Hypoplasie, Atelektasen	40 min: Tod
16	(Roberts und Auld 2010)	1	Trastuzumab	Präkon- zeption, 1,2	ER-/PR-/HER2+	Mutter: Abfall der kardialen EF auf bis zu 40%	Vaginal, W 37	3200 g	Milde transiente Tachypnoe	NA
17	(Gottschalk et al. 2011)	1	Trastuzumab + Carboplatin + Docetaxel	2,3	ER+/PR+/HER2+	Anhydramnion, fetale renale Insuffizienz (W 21), IUWR	Sectio, W 34	NA	Keine	NA: NE
18	(Mandrawa et al. 2011)	1	Trastuzumab (+ Dexame- thason)	Präkon- zeption, 1,2,3	ER-/PR-/HER2+	Oligohydramnion	Vaginal, W 37	3060 g	Transiente Tachypnoe	28 Mo: NE
19	(Azim et al. 2012)	16	Trastuzumab	Schwän- gerschaft- en, die während oder bis zu 3 Monaten nach Trastuzu- mabgabe auftraten	HER2+	Keine	11 Aborte (davon 4 spontan, 7 elektiv), 5 Lebend- geburten: NA, W 40 im Mittel	3485 g im Mittel	Keine	NA: NE
20	(El-Safadi et al. 2012)	1	Trastuzumab + Vinorelbin	3	ER-/PR-/HER2+	Anhydramnion	Sectio, W 33	1990 g	Keine	13 Mo: NE
21	(Gupta et al. 2014)	1	Trastuzumab + Paclitaxel + Dexame- thason + RT	2,3	ER-/PR-/HER2+	Keine	Sectio, W 38	NA	Keine	6 Mo: NE
22	(Rasenack et al. 2016)	1	Trastuzumab	1,2	NA	Oligohydramnion (W 24)	Sectio, W 36	NA	Keine	3 J: NE
23	(Andrade et al. 2016)	1	Trastuzumab	1,2	ER-/PR-/HER2+	Anhydramnion (W 28)	Sectio, W 32	1655 g	NRV, pulmonaler Infekt	7 J: NE

6.3.2 Tyrosinkinaseinhibitoren

Der zur Mammakarzinomtherapie zugelassene Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib wirkt intrazellulär über Hemmung der Tyrosinkinasedomäne von HER2. Wachstumsfaktoren können so zwar noch an die Zellen binden, die nachfolgende intrazelluläre Signalkaskade kann aber nicht mehr ablaufen.

Zwei Fälle der Lapatinibgabe zur Therapie des metastasierten PABC sind derzeit bekannt. Eine Patientin wurde unter Therapie eines metastasierten Mammakarzinoms ungeplant schwanger und es ergaben sich trotz fast elfwöchiger Exposition während des zweiten und dritten Trimenons keinerlei Schwangerschaftskomplikatio-

Ergebnisse

nen. In der 36. SSW wurde ein gesundes Kind entbunden, welches auch nach 18 Monaten eine altersentsprechende sowie unauffällige Entwicklung zeigte (Tab. 14; Nr. 1).

Im anderen Fall erhielt eine Schwangere bis zur neunten SSW, die zu diesem Zeitpunkt noch nichts von der bestehenden Schwangerschaft wusste, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowie Temozolomid zur Therapie von Hirnmetastasen eines invasiv-duktales Mammakarzinoms. Nach Bekanntwerden der Schwangerschaft wurde die Therapie auf FAC umgestellt, zudem erhielt sie eine Radiotherapie des Hirnschädels mit einer Gesamtdosis von 30 Gy.

Außer einer IUWR ergaben sich keine weiteren Schwangerschaftskomplikationen und ein gesundes Mädchen konnte in der 32. SSW via Sectio entbunden werden. Auch nach sechs Wochen zeigte sich ein unauffälliger Verlauf (Tab. 14, Nr. 2).

Tab. 14: Lapatinib zur Therapie des PABC

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; F: 5-Fluorouracil; NA: Nicht angegeben; NE: Normale Entwicklung; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; W: Gestationswoche

Nr.	Referenz	n	Therapie- regime	Trimester der Exposition	Rezeptor- eigenschaften	Schwangerschafts- komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburtsgewicht	Neonataler Status/ Komplikationen	Follow-Up
1	(Kelly et al. 2006)	1	Lapatinib	Präkon- zeption, 1,2	HER2+	Keine	NA, W 36	2600 g (30.P)	Keine	18 Mo: NE
2	(Sharma et al. 2016)	1	Lapatinib + Capecitabin + Temozolomid bis W 9, dann Dexa- methason + FAC + RT (30 Gy)	1 (bis W 9)	ER-/PR-/HER2+	IUWR	Sectio, W 32	NA	Keine	6 Wo: NE

7 Diskussion

In dieser Übersichtsarbeit konnte eine Vielzahl an Veröffentlichungen zur chemotherapeutischen Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft zusammengetragen werden.

Es wurde hierbei deutlich, dass sich fetale Malformationen und spontane Aborte vor allem bei Beginn der Chemotherapie im ersten Trimenon zeigen. Diese Beobachtung stimmt auch mit vielen vergangenen Veröffentlichungen überein, die diesen zeitlichen Zusammenhang beschreiben (Buekers und Lallas 1998, Cardonick und Iacobucci 2004). Zudem ist davon auszugehen, dass sowohl die Dosierung der Chemotherapeutika, der genaue Zeitpunkt der Gabe, als auch individuelle genetische Besonderheiten im Arzneimittelmetabolismus der Mutter und des ungeborenen Kindes von Bedeutung für das Auftreten oder den Ausprägungsgrad etwaiger Fehlbildungen sind (Williams und Schilsky 2000, Koren et al. 2013).

Bei Therapiebeginn im zweiten oder dritten Trimenon konnte hierfür kein erhöhtes Risiko, verglichen mit dem grundsätzlich vorhandenen Risiko für das Auftreten teratogener Effekte, gezeigt werden. Es ist jedoch ebenfalls aus dieser Arbeit ersichtlich, dass bei zytostatischer Therapie in der fortgeschrittenen Schwangerschaft, häufiger Fälle von IUWR, niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und postnataler Unreifezeichen, besonders ein neonatales respiratorisches Versagen, auftreten.

Wie bereits erwähnt, hängt der Grad der toxischen Wirkung eines jeden Chemotherapeutikums auf das ungeborene Kind unter anderem von vielen pharmakologischen Einflussgrößen ab. Deswegen wird im Folgenden auch für jeden Wirkstoff auf pharmakologische Gegebenheiten beziehungsweise Besonderheiten eingegangen.

Die gängige First-Line-Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet Regimes aus Anthrazyklinen wie Doxorubicin und Epirubicin, die meistens mit 5-Fluorouracil sowie dem alkylierenden Agens Cyclophosphamid kombiniert werden (AC, FAC, EC, FEC). Ebenfalls relativ häufig sind Therapieschemata, die den Antimetaboliten Methotrexat in Kombination mit Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil beinhalten (CMF). Seltener in der chemotherapeutischen Behandlung des Mammakarzinoms eingesetzt werden Wirkstoffe aus der Substanzklasse der Taxane, wie Docetaxel und Paclitaxel, oder

Diskussion

Vincaalkaloide wie Vincristin und Vinorelbin. Sehr selten wurde die Anwendung von Mitoxantron und Melphalan beschrieben. Schwangerschaften unter ungebräuchlichen Wirkstoffen zur Therapie des PABC wie dem SERM Tamoxifen beziehungsweise dem GnRH-Analogen Goserelin sind in allen Fällen ungeplant aufgetreten. Neuere Substanzen, die zur Target-Therapie gehören, wie der monoklonale Antikörper Trastuzumab oder der Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib, werden zunehmend häufig in der Therapie des Mammakarzinoms der schwangeren Frau verabreicht.

Insgesamt betrachtet muss bei Analyse der Studien festgestellt werden, dass systematische Datenerhebungen bezüglich der Chemotherapie des PABC rar sind, fast ausschließlich retrospektiv erhoben wurden und in den überwiegenden Fällen geringe Fallzahlen aufweisen.

Es handelt sich zumeist um Fallberichte, kleinere Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder retrospektive Kohortenstudien. Eine Ausnahme stellt hier zum Beispiel die „Cancer and Pregnancy Registry“ dar, ein landesweites Register, das sich zum Großteil durch Prospektivität auszeichnet und derzeit eine der bedeutendsten und größten Datenerhebungen darstellt (Cardonick et al. 2010b). Auch die Arbeit der „German Breast Group“ soll gesondert erwähnt werden, da es sich um die derzeit größte europäische Brustkrebs-Studiengruppe handelt, die insgesamt über klinische Daten von mehr als 35.000 Patientinnen verfügt (www.germanbreastgroup.de).

Zudem ist bei der Auswertung der Studien aufgefallen, dass, wie den einzelnen Tabellen zu entnehmen ist, häufig kein Hormonrezeptorstatus der Karzinome angegeben wurde. Dies gilt es zu bemängeln, da dieser bei der Wahl der Chemotherapie von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. So ist beispielsweise bei HER2-positiven Tumoren der Einsatz von Trastuzumab zu erwägen (Loibl und Gianni 2016). Als ein anderes Beispiel hierfür sei auch die gute Wirksamkeit des Antiestrogens Tamoxifen bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen erwähnt (Schotte et al. 2000).

Weiterhin muss in vielen Fällen auch die Zeitdauer der Follow-Up Untersuchungen der *in utero* gegenüber Chemotherapeutika exponierten Kinder kritisch betrachtet werden. Oft wurden keine Angaben bezüglich der Dauer gemacht oder es blieb unklar, ob eine solche überhaupt stattgefunden hat. Die Abschätzung von Langzeiteffekten kann bei einem mittleren Follow-Up von im Durchschnitt mehreren

Monaten bis wenigen Jahren nicht suffizient gewährleistet werden. Nur in ausgewählten Fällen wurden junge Erwachsene nachuntersucht.

7.1 Beurteilung der Ergebnisse unter Berücksichtigung pharmakologischer Charakteristika der Wirkstoffe

7.1.1 Chemotherapeutika

7.1.1.1 Anthrazykline

Zur Anwendung von Anthrazyklinen während der Schwangerschaft besteht derzeit die größte Evidenz. Sie werden sehr häufig zur Therapie des PABC eingesetzt und gelten im Vergleich mit anderen Wirkstoffen als sicher anwendbar (Amant et al. 2012b, Aviles et al. 2006).

In dieser Übersichtsarbeit ließen sich insgesamt 345 Schwangerschaften unter Doxorubicingabe sowie 78 Schwangerschaften unter Administration von Epirubicin analysieren (Tab. 1, 2).

In sechs Fällen wurde Doxorubicin bereits im ersten Trimenon verabreicht, drei Kinder entwickelten sich unauffällig, wohingegen sich in den drei anderen Fällen gravierende Malformationen sowie Wachstums- und Entwicklungsdefizite zeigten (Tab. 1, Nr. 2, 29, 59). Die Fehlbildungen können hier höchstwahrscheinlich auf die Administration der Zytostatika während des Zeitraumes der grundlegenden Organogenese zurückgeführt werden (Paskulin et al. 2005).

In allen anderen Fällen erfolgte die Gabe erst nach Abschluss des ersten Trimenons. Bei 162 Schwangerschaften, die im Rahmen von Studienprotokollen des MD Cancer Centers in Houston evaluiert wurden, zeigten sich insgesamt nur drei Fehlbildungen, darunter ein Klumpfuß, ein VUR sowie im letzten Fall eine Trisomie 21. (Tab. 1, Nr. 9, 33, 64). Eine weitere wichtige großangelegte Datenerhebung, die „Cancer and Pregnancy Registry“, veröffentlichte unter insgesamt 98 Fällen der Doxorubicingabe im zweiten und dritten Trimenon nur zwei Fälle fetaler Fehlbildungen sowie neun der IUWR (Tab. 1, Nr. 45-51, 54-63, 67). Die übrigen Publikationen beschrieben Schwangerschaften, die mit Ausnahme eines Hydrozephalus, eines spontanen Abortes und einer Totgeburt komplikationslos verliefen.

Diskussion

Epirubicin wurde in drei Fällen im ersten Trimenon verabreicht, alle Schwangerschaften endeten mit einem Abort des Kindes (Tab. 2, Nr. 6, 27, 30). Die anderen Patientinnen wurden nach dem ersten Trimenon behandelt, wobei es hier dreimal zu leichtgradigeren Fehlbildungen im Sinne eines VUR, einer Rektalatresie sowie einer polyzystischen Niere kam (Tab. 2, Nr. 10, 21, 24).

Bei einem Fall eines intrauterinen Todes sowie eines Todesfalles am achten Lebenstag war die Ursache jeweils unklar (Tab. 2, Nr. 3, 4). Bei zwei Kindern wurden eine transiente ventrikuläre Hypokinesie sowie eine Troponinerhöhung unter Epirubicin beschrieben. Ein Zwilling starb in der 31. SSW *in utero*, möglicherweise rückführbar auf kardiotoxische Wirkungen des Anthrazyklins (Tab. 2, Nr. 33, 35).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in dieser Übersichtsarbeit den Anschein macht, dass der Einsatz von Doxorubicin im Vergleich zu Epirubicin mit weniger schwerwiegenden Komplikationen verbunden sei. Jedoch gilt es hierbei die weitaus größeren Fallzahlen zur Gabe von Doxorubicin zu beachten, die hier auch zu einer Verzerrung dieser Einschätzung führen können.

Im Gegenteil zeigten beide Wirkstoffe bei *in vitro*- Perfusionsuntersuchungen an humanen Plazenten ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften im Sinne eines geringen sowie relativ dosisunabhängigen transplazentaren Transfers. So betrug dieser für Doxorubicin lediglich $2,96\% \pm 0,75\%$, für Epirubicin ergaben sich nur geringfügig höhere Transferwerte von $3,66\% \pm 1,07\%$ (Gaillard et al. 1995, Grohard et al. 1989).

Verschiedene pharmakologische Eigenschaften beider Wirkstoffe erklären die geringe transplazentare Transferrate. Zum einen weisen beide Wirkstoffe ein relativ hohes Molekulargewicht sowie eine ausgeprägte Hydrophilie auf, die den plazentaren Transfer einschränken.

Andererseits sind sowohl Doxorubicin als auch Epirubicin Substrate des Pgp, eines auf der mütterlichen Seite der Plazenta stark exprimierten Arzneimitteltransportproteins, das bezüglich der Arzneimittelexposition des Feten eine wichtige Schutzfunktion ausübt (Mir et al. 2008b).

Ebenfalls werden beide Wirkstoffe über CYP3A4 metabolisiert, Epirubicin zusätzlich über UGTB7, für die jeweils eine in der Schwangerschaft gesteigerte Aktivität nachgewiesen werden konnte (Anderson 2005, Innocenti et al. 2001).

Diskussion

So lässt sich, basierend auf diesen Überlegungen, die relativ große Sicherheit und im Vergleich zu anderen Zytostatika geringe Rate fetaler Fehlbildungen bei Anwendung der Wirkstoffe im zweiten und dritten Trimenon, also nach Abschluss der grundlegenden Organogenese, erklären (Germann et al. 2004, Vahakangas und Myllynen 2009).

Zu beachten ist ferner, dass aufgrund bereits erwähnter physiologischer Veränderungen in der Schwangerschaft, unter Umständen Dosisanpassungen vorgenommen werden sollten, um wirksame Arzneimittelspiegel zu erreichen. Abbildung 6 zeigt die für Doxorubicin, Epirubicin sowie die beiden Taxane Docetaxel bzw. Paclitaxel relevanten Veränderungen bezüglich der Arzneimittelwirksamkeit in der Schwangerschaft, dargestellt als relative Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC- area under the concentration-time curve) sowie der maximalen Wirkstoffkonzentration (C_{max}) (van Hasselt et al. 2014).

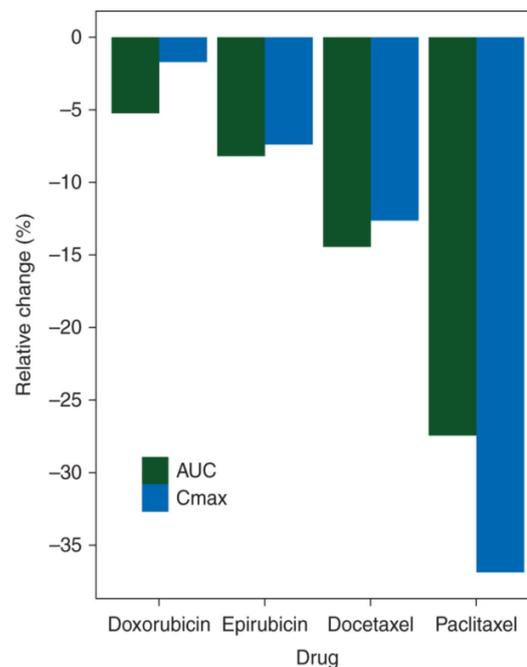


Abb. 6: Typische schwangerschaftsabhängige Veränderungen hinsichtlich wirksamer Arzneimittelspiegel der Anthrazykline und Taxane im Vergleich zu Nichtschwangeren, dargestellt als area under the concentration- time curve (AUC) und maximale Wirkstoffkonzentration (C_{max}).

van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD, Amant F. 2014. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol*, 25 (10):2059-2065.

Diskussion

Es zeigt sich eine Reduktion der AUC bei Schwangeren von 5,2% für Doxorubicin und 8,2% für Epirubicin. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die Notwendigkeit der Dosiserhöhung dieser Wirkstoffe bei Schwangeren, wenn äquivalente Wirkspiegel verglichen mit nichtschwangeren Frauen erreicht werden sollen.

Ein weiterer wichtiger zu beachtender Aspekt hinsichtlich Anthrazyklin-basierender Regimes ist die bereits erwähnte Kardiotoxizität dieser Substanzen. In einer retro- und prospektiv angelegten Studie, welche das kognitive und kardiale Outcome von *in utero* gegenüber Chemotherapie exponierten Kindern untersuchte, konnten bei 53 Kindern, die Anthrazyklinen ausgesetzt waren, nach im Mittel 22,3 Monaten keine kardialen Auffälligkeiten gefunden werden (Amant et al. 2012b).

Jedoch ist grundsätzlich anzunehmen, dass sich, sowohl für die Mutter als auch das ungeborene Kind, dosisabhängig kardiotoxische Effekte ergeben können (Lipshultz et al. 1991).

In einem anderen Fall erhielt eine schwangere Mammakarzinompatientin unter AC-Therapie zweiwöchentliche echokardiographische Kontrolluntersuchungen, die im Vergleich zu gesunden Kindern gleichen Gestationsalters keine Auffälligkeiten zeigten. Auch eine Echokardiographie nach zwei Jahren erbrachte einen Normalbefund (Meyer-Wittkopf et al. 2001).

Insgesamt muss festgestellt werden, dass eine mögliche fetale Kardiotoxizität zu beachten ist, dass in vielen Fällen auch Ursachen für beispielsweise eine ventrikuläre Hypokinesie oder Troponinerhöhung (vgl. auch Tab. 2, Nr. 33, 35) nicht abschließend zu klären sind und letztendlich Follow-Up Untersuchungen der Kinder zur Beurteilung einer solchen häufig über nicht ausreichend lange Zeiträume erfolgen.

Zur Anwendung des Topoisomerase-II-Hemmers Mitoxantron besteht keine ausreichende Evidenz (Tab. 3). Es können deshalb keine Aussagen bezüglich seines Sicherheitsprofils in der Schwangerschaft getroffen werden.

7.1.1.2 Antimetabolite

Der Folsäureantagonist Methotrexat zählt in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms der nichtschwangeren Frau zu den standardmäßig verabreichten Zytostatika und wird häufig zusammen mit Cyclophosphamid sowie 5-Fluorouracil gegeben (CMF).

Da Folsäure für eine normale Entwicklung des Kindes, besonders hinsichtlich einer ungestörten Entwicklung des Neuralrohres, von großer Bedeutung ist, wird

Diskussion

Methotrexat ein nicht zu vernachlässigendes Risiko der teratogenen und abortiven Wirkung zugeschrieben (Pentheroudakis et al. 2010).

Insgesamt 30 Fälle der Methotrexatgabe bei schwangeren Frauen wurden analysiert (Tab. 5). Siebenmal wurde der Antimetabolit bereits im ersten Trimenon verabreicht, was in allen Fällen schwerwiegende negative Auswirkungen zur Folge hatte (Tab. 5, Nr. 1, 6, 8-10, 12, 19). Vier spontane Aborte (Tab. 5, Nr. 1, 6, 9, 19), ein intrauteriner Fruchttod (Tab. 5, Nr. 12) sowie zwei Fälle kongenitaler Malformationen wurden dokumentiert. Bei Administration von Methotrexat nach der zwölften SSW entwickelten vier Kinder IUWR (Tab. 5, Nr. 5, 13, 14, 17), jedoch waren hier keine weiteren Pathologien auffällig.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen somit die teratogene und abortinduzierende Wirkung von Methotrexat. Insbesondere die Gabe dieses Antimetaboliten im ersten Trimenon ist daher als streng kontraindiziert anzusehen, was mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Publikationen übereinstimmt (Ebert et al. 1997, Feldkamp und Carey 1993, Pereg und Lishner 2008). Bei Exposition im zweiten und dritten Trimenon hingegen scheint das Risiko fetaler Malformationen nicht signifikant erhöht zu sein, was sich ebenfalls mit den Ergebnissen anderen Publikationen deckt (Donnenfeld et al. 1994, Kahlert et al. 2004, Ring et al. 2005).

Es gibt Untersuchungen zum transplazentaren Folsäure- sowie Methotrexattransfer an Meerschweinchenplazenten, die zeigten, dass durch Methotrexatgabe keine Inhibition der transplazentaren Folsäureaufnahme verursacht werden konnte. Dies deutet daraufhin, dass es, zumindest in diesem Tiermodell, für die trophoblastäre Folsäureaufnahme hochaffine plazentare Transportsysteme geben muss und dass für Methotrexat entweder ein gesondertes Transportsystem existiert, oder dass dessen Affinität zum Folsäuretransporter weitaus geringer ist (Sweiry und Yudilevich 1985).

Diese Ergebnisse stehen jedoch insgesamt eher im Kontrast mit den klinischen Beobachtungen einer Methotrexattherapie in der Schwangerschaft. In Anbetracht sichererer alternativer Therapien, sollte auf Methotrexat in der Schwangerschaft verzichtet werden.

Die Anwendung des Pyrimidinanalogons 5-Fluorouracil erfolgt gewöhnlich nur in Kombination mit anderen Chemotherapeutika. Im Rahmen dieser Arbeit konnten zudem zwei Fallberichte zur 5-Fluorouracil-Monotherapie dokumentiert werden (Tab.

4). Da der Wirkstoff insgesamt sehr häufig zur Therapie des PABC angewendet wird, beispielsweise in Kombinationen wie FAC, FEC oder CMF, ist in Anbetracht der ausgewerteten Daten davon auszugehen, dass bei Anwendung nach der zwölften SSW kein erhöhtes Risiko fetaler Schädigung zu befürchten ist.

Von einer Anwendung innerhalb des ersten Trimenons ist jedoch aufgrund des Risikos fetaler Fehlbildungen abzuraten (Pavlidis 2002, Stephens et al. 1980). Auch bei Anwendung von 5-Fluorouracil an Ratten während der Zeit der Organogenese konnten multiple fetale Malformationen beobachtet werden (Lau et al. 2001).

Zudem konnte ebenfalls an Ratten eine Dosisabhängigkeit der fetalen Exposition gegenüber 5-Fluorouracil nachgewiesen werden (Boike et al. 1989). Aufgrund seiner Hydrophilie kann der Wirkstoff nicht über den Mechanismus der passiven Diffusion die Plazentaschranke überwinden, sondern benötigt hierfür aktive Transportmechanismen über Zellmembranproteine. Bei *in vitro*-Versuchen an Trophoblastzellen von Ratten konnten diesbezüglich neue Informationen gewonnen werden. Es zeigte sich, dass insbesondere der aktive Transport über ENT2 (equilibrative nucleoside transporter) entscheidend für den transplazentaren Transfer des Antimetaboliten ist (Takagi et al. 2016).

7.1.1.3 Alkylierende Agentien

Das alkylierende Agens Cyclophosphamid, ebenfalls gängiger Bestandteil der Therapie des Mammakarzinoms der nichtschwangeren Frau, wird ausschließlich innerhalb von Kombinationsregimen verabreicht. Zu nennen ist an dieser Stelle insbesondere das FAC-, FEC- oder auch das CMF-Schema. Außerdem wird dieser Wirkstoff in der Therapie verschiedenster maligner Erkrankungen sehr häufig eingesetzt. Es ergibt sich deshalb hier, aufgrund der Anwendung in Kombinationstherapien, die besondere Schwierigkeit, auftretende teratogene Effekte einzelnen Wirkstoffen zuordnen zu können.

Aus zahlreichen Tierstudien an Ratten sind grundsätzlich potentiell schädigende Eigenschaften des Alkylans, unter anderem auf die Keimbahn, die embryonale Organogenese, die Ausbildung des Neuralrohres oder das fetale Wachstum bekannt. Somit zählt Cyclophosphamid insgesamt betrachtet zu den sehr umfangreich beforschten Chemotherapeutika (Rengasamy 2016, Das et al. 2002, Gomes-Carneiro et al. 2003, Kim et al. 2012, Park et al. 2009, Park et al. 2011).

Diskussion

Cyclophosphamid wird, wie viele andere Medikamente auch, über Cytochrom P450-Enzyme zu reaktiven Metaboliten aktiviert, welche in Folge für zytostatische aber auch teratogene Effekte verantwortlich sind.

Besonders der oxidativen Stress verursachende Metabolit Acrolein spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung der durch Cyclophosphamid verursachten teratogenen Effekte und Zellschädigungen (Kim et al. 2012). Über plazentare CYP-Enzyme ist auch bei Cyclophosphamid von schwangerschaftsabhängigen Effekten in der Metabolisierung und des transplazentaren Transfers auszugehen (Kim et al. 2014).

Aus diesem Grund und in Anbetracht der schwierigen Zuordnung einzelner teratogen toxischer Wirkungen, sollte auch Cyclophosphamid erst nach Abschluss der kindlichen Organogenese angewendet werden.

Zur Anwendung des zu den Alkylantien zählenden Wirkstoffes Melphalan, welcher nicht Bestandteil des üblichen Therapiespektrums des Mammakarzinoms ist, existieren derzeit zwei Fallberichte (Tab. 6). Aufgrund der mangelnden Evidenz soll an dieser Stelle nicht weiter auf ihn eingegangen werden, von einer Anwendung zur Therapie des Mammakarzinoms schwangerer Frauen sollte jedoch aus diesem Grund abgeraten werden.

7.1.1.4 Taxane

Von zunehmender Bedeutung in der Therapie des PABC ist die Substanzklasse der Taxane. 17 Schwangerschaften unter Docetaxel sowie 16 unter Paclitaxel wurden analysiert (Tab. 7, 8). Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Fallberichte, zusätzliche Evidenz entstammt zudem Fällen der „Cancer and Pregnancy Registry“. In einem Fall wurde Docetaxel im ersten Trimenon gegeben, das Kind zeigte eine unauffällige Entwicklung (Tab. 7, Nr. 1). Bei Administration nach der zwölften SSW konnten keine schwerwiegenden Malformationen oder Aborte festgestellt werden. Ein Kind entwickelte eine Pylorusstenose, die unter Umständen auf die Docetaxelgabe zurückgeführt werden könnte, jedoch war es zeitlich weiteren Zytostatika ausgesetzt (Tab. 7, Nr. 16). In zwei Fällen wurde die Entwicklung eines Anhydramnions sowie IUWR beobachtet, die aber höchstwahrscheinlich auf einer zusätzlichen Trastuzumabgabe beruhen (Tab. 7, Nr. 6, 11). Ähnlich verlief auch eine Schwangerschaft unter Paclitaxel und gleichzeitiger Trastuzumabgabe (Tab. 8, Nr.

Diskussion

4). Zwei Kinder zeigten IUWR unter FAC- bzw. AC- und anschließender Paclitaxeltherapie (Tab. 8, Nr. 13, 14). Auch bei Gabe von Paclitaxel im zweiten und dritten Trimenon konnten keine schwerwiegenden Fehlbildungen der Kinder festgestellt werden.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit also die Annahme, dass Taxane vielversprechende und nach Abschluss der zwölften SSW sicher anwendbare Zytostatika seien. Mehrere Studien beschreiben bereits ihr im Vergleich zu Alkylantien und Anthrazyklinen relativ niedriges teratogenes Potential (Amant et al. 2010, Berveiller und Mir 2012).

Ebenso existieren einige Publikationen, die den transplazentaren Transfer der Taxane an humanen Plazentaperfusionsmodellen untersucht haben. Es zeigte sich, dass dieser mit $3,31 \% \pm 1,88\%$ für Paclitaxel und $4,54 \% \pm 1,84\%$ für Docetaxel insgesamt niedrig ist und sich für beide Wirkstoffe ähnlich abbildet (Berveiller et al. 2012). Diese Ergebnisse stimmen mit zuvor an schwangeren Affen durchgeführten Untersuchungen überein (Calsteren et al. 2010).

Von entscheidender Bedeutung für den eingeschränkten transplazentaren Transfer der eigentlich sehr lipophilen und niedrigmolekularen Taxane ist auch die Tatsache, dass sie zu einem Großteil plasmaproteingebunden vorliegen (Docetaxel $> 98\%$, Paclitaxel $88-98\%$) und nur freie Taxanmoleküle die Plazentabariere überwinden können (Dawes und Chowienczyk 2001, Gligorov und Lotz 2004).

Eine andere Publikation untersuchte die Pharmakokinetik von Paclitaxel bei einer Schwangeren im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen. Es wurde gezeigt, dass die Paclitaxelexposition der Schwangeren, dargestellt als C_{max} - und AUC-Werte, für die Schwangere geringer war (Lycette et al. 2006). Dieser Zusammenhang konnte auch bei neueren Untersuchungen gezeigt werden und ist in Abbildung 6 veranschaulicht. Für Docetaxel ergab sich hier eine Verminderung der AUC um $14,5\%$ und für Paclitaxel um $27,4 \%$ (van Hasselt et al. 2014).

Hieraus lässt sich wiederum die eventuelle Notwendigkeit einer Dosisanpassung, sowie auch die Tatsache ableiten, dass sich aufgrund der Schwangerschaft als solche, im Vergleich zur nichtschwangeren Bevölkerung, so erst einmal kein erhöhtes Risiko für toxische Effekte ergibt.

Weiterhin interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Tatsache, dass Taxane Substrate des Pgp sind, welches, wie bereits erwähnt, am plazentaren Effluxtransport beteiligt ist und somit eine wichtige protektive Funktion für das Kind

Diskussion

gegenüber Xenobiotika einnimmt (Kartner et al. 1985, Lee et al. 2014, Sparreboom et al. 1997). So kommt es bei medikamentöser Blockade des plazentaren Pgp zu einem deutlichen Anstieg der fetalen Zytostatikaexposition (Mir et al. 2010).

Zusätzlich werden sowohl Docetaxel, weniger stark auch Paclitaxel, über maternale CYP3A4-Enzyme metabolisiert, deren Aktivität im dritten Trimenon um bis zu 50-100% gesteigert ist, wodurch sich wiederum die Clearance der Taxane erhöht (Anderson 2005).

Zusammenfassend können alle genannten pharmakokinetischen Charakteristika der Taxane zur Erhöhung der Sicherheit ihrer Anwendung bei schwangeren Frauen beitragen. Es handelt sich um vielversprechende Substanzen, die nach derzeitigem Kenntnisstand mit vergleichsweise geringen Risiken für die Schwangere und ihr Kind, nach Ablauf des ersten Trimenons eingesetzt werden können. Jedoch sind an dieser Stelle aufgrund nicht hinreichender Patientenkollektivgrößen keine allgemeingültigen Aussagen zur Empfehlung der Taxane in der Schwangerschaft möglich und weitere systematische Datenerhebungen notwendig.

7.1.1.5 Vincaalkaloide

Vincaalkaloide gehören zu den gängigen Chemotherapeutika bei Mammakarzinomen nichtschwangerer Frauen. Zusammen mit Anthrazyklinen wird ihnen bei Gabe im zweiten und dritten Trimenon ein vergleichsweise geringes teratogenes Potential zugeschrieben (Wiebe und Sipila 1994).

Derzeit besteht relativ wenig Evidenz zur Anwendung der Vincaalkaloide bei PABC. Es konnten insgesamt 16 Publikationen identifiziert werden, darunter fünf zu Schwangerschaften unter Vincristin sowie elf zu Vinorelbin (Tab. 9, 10). Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Fallberichte oder retrospektive Studien. Einmalig kam es unter gleichzeitiger Administration von Vincristin, Epirubicin sowie Methotrexat im ersten Trimenon zu einem Spontanabort (Tab. 9, Nr. 4). In einem zweiten Fall verlief die Schwangerschaft bei Gabe von Vincristin, FAC sowie Tamoxifen innerhalb des ersten Trimenons komplikationslos (Tab. 9, Nr. 3). Alle anderen Schwangerschaften unter Vincristingabe nach Vollendung der zwölften SSW zeigten ebenfalls keine Auffälligkeiten. Vinorelbin wurde in einem Fall innerhalb des ersten Trimenons verabreicht, wobei sich das Kind unauffällig entwickelte (Tab. 10, Nr. 8). Unter gleichzeitiger Administration von Trastuzumab entwickelte sich ein

Diskussion

Anhydramnion (Tab. 10, Nr. 11). Davon abgesehen konnten unter Vinorelbin keine weiteren Schwangerschaftskomplikationen oder Anomalien festgestellt werden.

Jedoch wurden den Wirkstoffen in verschiedenen Tierstudien teratogene Effekte nachgewiesen (Ferm 1963, Joneja und Ungthavorn 1969, Wilson 1971). An Hamstern konnte beispielsweise durch die Gabe von Vinblastin, eines anderen Wirkstoffes aus der Gruppe der Vincaalkaloide, die Rate kongenitaler Malformationen sowie die Mortalität der Feten gesteigert werden (Ferm 1963).

Demgegenüber steht wiederum die Tatsache, dass zahlreiche Fallberichte, auch zum Einsatz der Vincaalkaloide bei anderen malignen Erkrankungen, recht vielversprechende Ergebnisse bezüglich ihres Sicherheitsprofils publizieren.

In einem Fall berichten die Autoren von einer Schwangeren, der zur Behandlung eines Hodgkin Lymphoms während der gesamten Schwangerschaft Vinblastin appliziert wurde und die in der 40. SSW spontan ein gesundes Kind entband (Rosenzweig et al. 1964). Andere Fälle berichten ebenfalls von komplikationslosen Verläufen einer Vinblastingabe zur Therapie des Hodgkin Lymphoms Schwangerer (Armstrong et al. 1964, Lacher und Geller 1966).

Zur Gabe von Vinblastin bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen konnten jedoch keine Publikationen gefunden werden.

Auch Vincristin wurde, unter anderem auch innerhalb des ersten Trimenons, zur Therapie des Hodgkin Lymphoms eingesetzt. Es zeigten sich in diesen Fällen außer einer renalen Fehlbildung bei einem Kind, das multiplen Zytostatika ausgesetzt war, und einem Kind mit einem ASD, keine schwerwiegenden Komplikationen (Cardonick und Iacobucci 2004, Mennuti et al. 1975, Thomas et al. 1976).

Bezüglich ihrer pharmakologischen Eigenschaften ähneln die Vincaalkaloide den Taxanen, so sind sie sehr lipophil und kennzeichnen sich durch ein niedriges Molekulargewicht aus. Ihre hohe Proteinbindung (> 99 %) sowie ihre Eigenschaft als Substrate des Pgp wirkt hingegen limitierend auf den transplazentaren Transfer und trägt zum Schutz des Feten bei (Wiebe und Sipila 1994, Mir et al. 2008b, Ushigome et al. 2000). Trotz beschränkter Fallzahlen zum Einsatz der Vincaalkaloide bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen lassen sie insgesamt auf ein recht gutes Sicherheitsprofil, bei Anwendung nach dem ersten Trimenon, hoffen. Es bedarf hier weiterer Datenerhebungen.

7.1.1.6 Platinderivate

Zur Anwendung von Platinderivaten bei Mammakarzinompatientinnen in der Schwangerschaft fanden sich keine Publikationen. Jedoch soll an dieser Stelle dennoch auf sie eingegangen werden, da sie einerseits Therapiebestandteil des fortgeschrittenen Mammakarzinoms der nichtschwangeren Frau sein können und zum anderen auch mit guten Ergebnissen bei anderen malignen Erkrankungen in der Schwangerschaft angewendet werden.

Es existieren Daten zur Administration von Platinderivaten bei Schwangeren mit Karzinomen der Zervix, Ovarialkarzinomen sowie nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen.

Im Allgemeinen kann in der Schwangerschaft erwogen werden, den Einsatz von Cisplatin dem von Carboplatin vorzuziehen. Letzterer Wirkstoff weist eine geringere Plasmaproteinbindung auf, die wiederum den transplazentaren Transfer begünstigen kann. Zudem ist das Risiko des Auftretens einer Thrombozytopenie unter Carboplatin höher als dasjenige unter Cisplatin einzuschätzen und Cisplatin ist zudem insgesamt das für Anwendungen in der Schwangerschaft besser untersuchte Molekül (Cardonick und Iacobucci 2004, Sood et al. 2001).

So wird in einem Fallbericht ein transientser Hörverlust bei einem einjährigen Kind beschrieben, das Cisplatin *in utero* zur Therapie eines Ovarialkarzinoms der Mutter ausgesetzt war (Henderson et al. 1993).

In acht Fällen der Cisplatingabe während des zweiten und dritten Trimenons aufgrund von Zervixkarzinomen, wurden keine teratogenen Effekte oder sonstige Komplikationen dokumentiert. Cisplatinkonzentrationen wurden hier im Nabelschnurblut sowie der Amnionflüssigkeit bestimmt und betragen 31-65% bzw. 13-42%. 1-10% der maternalen Blutkonzentrationen an Cisplatin konnten zudem in der Muttermilch gemessen werden (Lanowska et al. 2011).

In einer anderen Review wurden 45 Publikationen zusammengefasst, welche die Administration von Platinderivaten bei Schwangeren mit Zervix-, Ovarial- sowie einem Fall eines fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms untersuchten. 36 Patientinnen erhielten Cisplatin, sechs Carboplatin und eine Schwangere beide Wirkstoffe, teils in Kombination mit weiteren. Dokumentiert wurden das Auftreten einer Ventrikulomegalie, eines Mikrophthalmus bei einem Kind unter Kombinationschemotherapie, sowie mehrere Fälle der Ausbildung eines Oligo- bzw. Anhydramnions und der IUWR. Des Weiteren waren bei einer Schwangeren eine

Diskussion

vorübergehende Beeinträchtigung des Gehörs, bei einer anderen eine febrile Neutropenie unter Therapie beobachtet worden (Mir et al. 2008a).

Insgesamt zeigt sich, dass Platinderivate in der Therapie besonders gynäkologischer Tumoren wie dem Zervix- oder dem Ovarialkarzinom eine entscheidende Rolle, auch im Hinblick auf die Therapie schwangerer Frauen einnehmen.

Sie sollten jedoch nach Möglichkeit erst nach Ablauf des ersten Trimenons eingesetzt werden (Zagouri et al. 2013). Allerdings ist auch zu beachten, dass besonders im letzten Trimenon vermehrt Platinmoleküle die Plazentaschranke überwinden können (Mir et al. 2008a). Welche Langzeitfolgen diese Exposition mit sich bringt und ob Platinderivate künftig auch eine entscheidende Rolle in der Therapie des PABC spielen werden bleibt Gegenstand weiterer Forschung.

7.1.2 Antihormonelle Therapie

7.1.2.1 Antiestrogene/SERM

SERM wie Tamoxifen sind Medikamente mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten. So können sie beispielsweise zur Therapie der Osteoporose, anovulatorischer Fertilitätsstörungen oder auch der Retroperitonealfibrose angewendet werden. Ihr Haupteinsatzgebiet stellt jedoch das ER- positive Mammakarzinom der prämenopausalen Frau dar (Jordan 1993, Steiner et al. 2005, van Bommel et al. 2006).

In der Therapie des Mammakarzinoms wird die antiestrogene Wirkung Tamoxifens im Sinne einer Herunterregulation der ER ausgenutzt, wodurch es zur Hemmung des hormongetriggerten Wachstums ER- positiver Brustkrebszellen kommt.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass SERM gewebespezifisch sowohl ER-antagonistische als aber eben auch ER- agonistische Effekte hervorrufen, die dann beispielsweise in der Osteoporosetherapie genutzt werden (Mirkin und Pickar 2015).

Innerhalb dieser Arbeit konnten zwölf Publikationen zusammengetragen werden, welche die Administration von Tamoxifen bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen beschreiben (Tab. 11). In zehn der insgesamt zwölf Schwangerschaften wurde Tamoxifen hierbei zum Zeitpunkt der Konzeption oder im ersten Trimenon verabreicht (Tab. 11, Nr. 1, 3-6, 8-12). In drei Fällen wurden schwere

Diskussion

Missbildungssyndrome beschrieben. Kongenitale Defekte wie das Goldenhar-Syndrom (Oculo-auriculo-vertebrale Dysplasie), Störungen der Entwicklung des weiblichen Genitaltrakts sowie ein Fall eines Pierre-Robin-Syndroms mit Mikrognathie, Glossoptose und Gaumenspalte wurden beobachtet (Tab. 11, Nr. 3, 4, 8). Zweimal kam es jeweils zur Ausbildung eines Anhydramnions, was höchstwahrscheinlich auf die gleichzeitige Behandlung mit Trastuzumab zurückführbar ist (Tab. 11, Nr. 9, 10).

50 weitere Fälle der Tamoxifenadministration während der Schwangerschaft publizierte der Hersteller, die Firma AstraZeneca, von denen zehn Neugeborene zum Teil schwere kongenitale Missbildungen aufwiesen, zwei davon ebenfalls kraniofaziale Defekte (Barthelmes und Gateley 2004).

Zudem sind Daten aus Tierstudien bekannt, die Tamoxifen fetotoxische Eigenschaften zuschreiben und den Wirkstoff in Zusammenhang mit einem häufigeren Auftreten von niedrigem Geburtsgewicht, Spontanaborten sowie kongenitalen Fehlbildungen bringen (Halakivi-Clarke et al. 2000, Pugh und Sumano 1982). Es existiert zudem die Hypothese, dass Tamoxifen Einfluss auf die Expression Estrogen-abhängiger Gene beim Feten nimmt, sowie darüber hinaus durch Estrogen-agonistische Aktivität das Risiko im Erwachsenenalter für die Entwicklung eines Mammakarzinoms steigern kann (Lim et al. 2006).

Des Weiteren gibt es Studien an Ratten, die von unter Tamoxifen auftretenden Chromosomenaberrationen berichten (Kedia-Mokashi et al. 2010). Es wird auch davon ausgegangen, dass Tamoxifen die Entwicklung des kindlichen Uterus sowie auch die spätere Pubertätsentwicklung der pränatal exponierten Kinder beeinflussen kann (Clark und Chua 1989, Poulet et al. 1997).

Konträr zu diesen Ergebnissen wurde 1993 eine Fallserie von 85 Frauen publiziert, die prophylaktisch Tamoxifen innerhalb eines bestimmten Studienprotokolles erhielten und unter dieser Therapie ungeplant schwanger wurden. Es konnten bei diesen Kindern keinerlei Auffälligkeiten oder Malformationen festgestellt werden (Clark 1993).

In Zusammenschau gilt es festzustellen, dass Tamoxifen aufgrund potentiell teratogener Effekte in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Wird Tamoxifen zur Therapie des Mammakarzinoms verabreicht, so sollte währenddessen sowie bis zwei Monate nach Therapieabschluss auf eine effiziente nicht-hormonelle Empfängnisverhütung geachtet werden (MacCallum et al. 2000, Patterson et al. 1980). Da der

Diskussion

Wirkstoff im Allgemeinen erst im Anschluss an eine erfolgte Chemotherapie gegeben wird, kann bei schwangeren Mammakarzinompatientinnen eine Therapieinitiation nach Entbindung des Kindes erwogen werden (Loibl 2008).

7.1.2.2 GnRH-Analoga

Das GnRH-Analoga Goserelin führt bei kontinuierlicher Gabe zur Hemmung der Sexualhormonausschüttung, was seinen Einsatz unter anderem in der Therapie der Endometriose, von Uterusmyomen, aber auch bei Prostata- oder Mammakarzinomen erklärt. So gehört es, ebenso wie Tamoxifen, zu standardisiert eingesetzten Therapeutika im Rahmen des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms der prämenopausalen, nichtschwangeren Frau (Ishizuka und Satou 2013). Ebenfalls ist es Gegenstand derzeitiger Forschung, ob die Gabe von GnRH-Analoga, zusätzlich zur Standardchemotherapie bei jungen Mammakarzinompatientinnen, einen signifikant protektiven Effekt auf die langfristige Ovarfunktion ausüben kann (Moore et al. 2015, Hutchinson 2015).

Insgesamt vier Fallberichte zu Schwangerschaften unter Goserelin wurden in dieser Arbeit identifiziert (Tab. 12). In allen Fällen wurden die Patientinnen ungewollt schwanger, wobei die Exposition präkonzeptiv sowie über den Zeitraum des ersten und zweiten Trimenons erfolgte. Wegen eines ovarial metastasierten Mammakarzinoms musste in einem Fall ein therapeutischer Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden (Tab. 12, Nr. 2). Die übrigen Schwangerschaften hingegen verliefen komplikationslos (Tab. 12, Nr. 1, 3, 4). Auch postpartal zeigten die Kinder keinerlei Auffälligkeiten.

Genauso wie SERM auch gelten GnRH-Analoga aufgrund möglicher teratogener Effekte und des Risikos spontaner Aborte als in der Schwangerschaft kontraindiziert (Ishizuka und Satou 2013). Wenige vorhandene Fallberichte mit komplikationslosem Einsatz von Goserelin in der Schwangerschaft dürfen keinesfalls über vorhandene Risiken und nicht kalkulierbare Langzeiteffekte hinwegtäuschen.

7.1.3 Target-Therapie

Von zunehmender Bedeutung in der Therapie maligner Erkrankungen sind Medikamente, die zielgerichtet auf molekularer Ebene an bestimmten Stellen der

Diskussion

zellulären Signalkaskade angreifen. So spielen diese sogenannten Target-Agents auch in der Therapie des Mammakarzinoms eine immer größere Rolle. Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor HER2, welcher entscheidend Einfluss auf Regulation des Zellwachstums sowie die Zelldifferenzierung nimmt, steht hier im Mittelpunkt der Betrachtungen.

Gegen diesen ist unter anderem der monoklonale Antikörper Trastuzumab gerichtet, welcher die Prognose HER2-positiver Tumoren bis dato entscheidend verbessern konnte (Paik et al. 2002, Slamon et al. 1987, Slamon et al. 2001).

Bei Auswahl der von dieser Therapie profitierenden Patientenkollektive gilt es zu beachten, dass der HER2-Status zwischen dem Primärtumor sowie etwaigen Metastasen in bis zu 25% der Fälle unterschiedlich sein kann, weswegen auch im Verlauf auftretende Metastasen auf eine mögliche HER2-Positivität getestet werden sollten (Niikura et al. 2012, Niikura et al. 2016, Wolff et al. 2013).

Zudem gibt es eine Reihe weiterer Target-Agents, die intra- als auch extrazellulär an Strukturen von HER2 wirken.

Abbildung 7 gibt einen Überblick und veranschaulicht die Angriffsstellen der monoklonalen Antikörper Trastuzumab sowie Pertuzumab und die des Tyrosinkinaseinhibitors Lapatinib (Loibl und Gianni 2016).

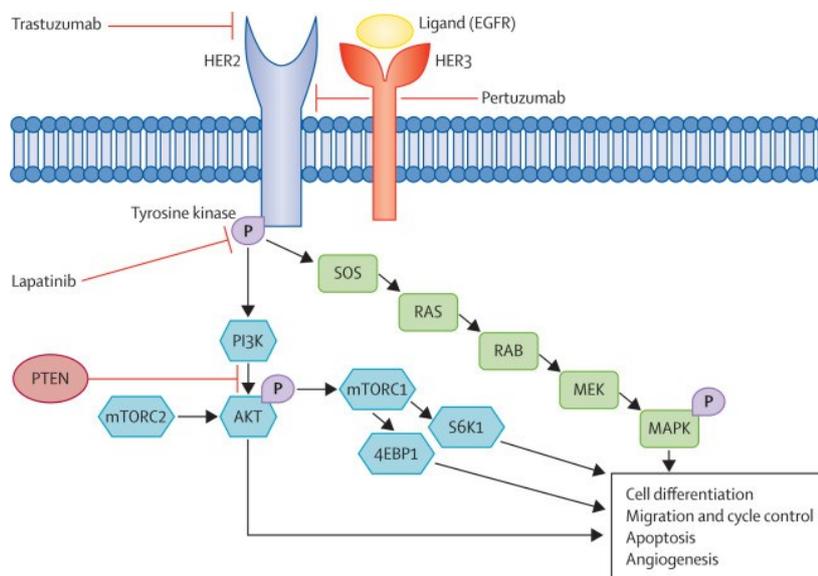


Abb. 7: Angriffspunkte verschiedener Target-Agents am HER2-Signalweg.

Loibl S, Gianni L. 2016. HER2-positive breast cancer. *Lancet*.

Diskussion

Trastuzumab wird hinsichtlich seiner Anwendbarkeit in der Schwangerschaft in den USA der Arzneimittelkategorie B zugeordnet, was besagt, dass sich in reproduktiven Tierversuchen keine schädigenden Effekte für den Fetus gezeigt haben, es jedoch nur unzureichende Studien zum fetalen Risiko am Menschen gibt. Durch Studien an Primaten wurde ein transplazentarer Transfer von Trastuzumab bereits nachgewiesen (Loibl 2008).

Insgesamt ist die derzeitige Datenlage zur Anwendung von Target-Agents in der Schwangerschaft rar. In dieser Arbeit konnten 38 Schwangerschaften unter Trastuzumab sowie zwei unter Lapatinib analysiert werden. Die Evidenz basiert zum überwiegenden Teil auf Fallberichten, weitere Veröffentlichungen entstammen einer internationalen, multizentrischen randomisierten Phase III-Studie namens HERceptin Adjuvant (HERA).

Bei keiner Schwangerschaft zeigten sich fetale Malformationen oder teratogene Effekte, jedoch wurde bei insgesamt 13 Schwangerschaften im Verlauf die Entwicklung eines Oligo- bzw. Anhydramnions festgestellt, zwei der betroffenen Kinder imponierten mit IUWR, eines mit fetaler renaler Insuffizienz (Tab. 13, Nr. 2, 4, 5, 8-10, 12, 15, 17, 18, 20, 22, 23). In zehn Fällen kam es postpartal zu respiratorischen Komplikationen, darunter acht Kinder von Patientinnen, die in der Schwangerschaft ein Oligo- bzw. Anhydramnion entwickelten, drei Kinder zeitgleich ein renales Versagen (Tab. 13, Nr. 4, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 23). Vier Kinder verstarben postpartal (Tab. 13, Nr. 9, 10, 12, 15). In der HERA Studie wurden keine Schwangerschaftskomplikationen oder Anomalien beobachtet (Tab. 13, Nr. 19), es konnten jedoch insgesamt elf Aborte, darunter vier spontane und sieben elektiv durchgeführte, verzeichnet werden.

Es zeigt sich, dass es vergleichsweise häufig zur Ausbildung eines Oligo- bzw. Anhydramnions unter Therapie mit Trastuzumab kommt. Interessanterweise nimmt die Menge der Amnionflüssigkeit nach Absetzen des Antikörpers aber wieder zu. Dieser Effekt scheint also reversibel zu sein. Daher vermuten Experten in diesem Zusammenhang einen toxischen Effekt des Wirkstoffes auf kindliche Nierenzellen (Sekar und Stone 2007). Bisher konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, über welchen molekularen Mechanismus Trastuzumab eine Verminderung der Amnionflüssigkeit bewirkt, jedoch existieren Hypothesen, welche sich auf die Rolle epidermaler Wachstumsfaktorrezeptoren in fetalem Gewebe beziehen (Pant et al. 2008). Wachstumsfaktoren der HER2-Familie werden in menschlichen Nephrozyten

Diskussion

während der Fetalzeit vermehrt exprimiert. Sie induzieren dort DNA-Synthesevorgänge und fördern die Zellteilung. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Blockade dieser Rezeptoren zu verringerter Teilungsaktivität der nephrogenen Zellen führte. Ähnliches könnte eine Rolle bei der HER2-Blockade durch Trastuzumab spielen (Chailier und Briere 1998, Press et al. 1990).

Des Weiteren ist HER2 auch an der fetalen neuronalen sowie myokardialen Entwicklung beteiligt. Bislang ist unter Trastuzumab noch kein Fall einer kindlichen Schädigung des Nervensystems oder des Herzens bekannt geworden, jedoch sollte dieses potentielle Risiko nicht außer Acht gelassen werden (Coelingh Bennink et al. 2008). Besonders bei Verabreichung von Anthrazyklinen und anschließender Gabe von Trastuzumab ist Vorsicht bezüglich etwaiger kardiotoxischer Nebenwirkungen geboten (Meattini et al. 2017).

Lapatinib, ein intrazellulär wirkender Tyrosinkinaseinhibitor am HER2, ist ein weiterer Target-Agent, der zur Therapie des Mammakarzinoms angewendet wird.

Innerhalb dieser Arbeit konnten zwei Publikationen zur Lapatinibgabe bei Schwangeren mit metastasierten Mammakarzinomen gefunden werden (Tab. 14). Außer einem Fall der IUWR (Tab. 14, Nr. 2) zeigten sich weder kongenitale Malformationen noch postpartal irgendwelche Auffälligkeiten.

Pertuzumab ist ein neuerer monoklonaler Antikörper, der zusammen mit Trastuzumab und Docetaxel, in der First-Line-Therapie des inoperablen metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt wird (Niikura et al. 2012). Er bindet HER2 an anderer Stelle als Trastuzumab und verhindert dadurch die Dimerisation von HER2 mit anderen Rezeptoren der HER-Familie (Franklin et al. 2004). Unterschiedliche Studien konnten ebenso die Überlegenheit einer dualen HER2-Hemmung mit Trastuzumab und Pertuzumab im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines der beiden Antikörper nachweisen (Baselga et al. 2012, Gianni et al. 2012). Zum Einsatz von Pertuzumab in der Schwangerschaft fanden sich allerdings keine Daten.

Diskussion

Eine Weiterentwicklung zur Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms ist das seit 2014 in Deutschland zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin. Es besteht aus Trastuzumab, welches mit Emtansin, einem Maytansin-Derivat, fest verbunden ist. Ein Vorteil dieses Medikamentes, im Vergleich zu Trastuzumab allein, ist die größere Spezifität gegenüber HER2-überexprimierenden Zellen, wodurch sich einerseits die therapeutische Wirksamkeit erhöht und andererseits gesunde Zellen geschont werden (Junttila et al. 2011, Krop et al. 2014, Verma et al. 2013). Bisher sind keine Fälle der Administration dieses vielversprechenden Wirkstoffes in der Schwangerschaft bekannt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Target-Agents eine wichtige Rolle, insbesondere in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms, einnehmen. In Anbetracht der oft schlechten Prognose HER2-positiver Karzinome kann eine Anwendung von Target-Agents in der Schwangerschaft aus mütterlicher Indikation heraus notwendig werden. Jedoch sollte sie kritisch betrachtet werden und entsprechende Schutzmaßnahmen für das ungeborene Kind getroffen werden. Ein genaues Monitoring der Fruchtwassermenge, der kindlichen Nierenfunktion sowie des fetalen Wachstums erscheinen sinnvoll.

7.1.4 PARP- Inhibitoren

Es werden andauernd neue Wirkstoffe beforscht, die nach ausführlichen Studien zukünftig eventuell auch die Behandlungsoptionen schwangerer Mammakarzinompatientinnen verbessern könnten. So konnten Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Hemmer (PARP-Hemmer), wie Olaparib, unter anderem in Studien bei Ovarialkarzinompatientinnen mit BRCA-Mutationen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bewirken (Liu und Tewari 2016).

PARP ist ein an der DNA-Reparatur beteiligtes Enzym. Wird dieses gehemmt, so können Brüche in einzelsträngiger DNA nur noch mithilfe homologer Rekombination behoben werden und Krebszellen, die überdurchschnittlich häufig einen Defekt dieser Reparaturmechanismen aufweisen, durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren abgetötet werden (Lord und Ashworth 2017, Kanjanapan et al. 2017). Da Genmutationen von BRCA1 und BRCA2 mit spezifischen Defekten solcher DNA-

Reparaturmechanismen einhergehen und schwangere Mammakarzinompatientinnen im Vergleich häufiger ebensolche aufweisen, bleibt es an dieser Stelle abzuwarten, ob sich diese Wirkstoffe etablieren und in Zukunft eventuell auch bei schwangeren Patientinnen angewendet werden können (Woo et al. 2003).

7.2 Chemotherapie in der Schwangerschaft

7.2.1 Ethische Aspekte und interdisziplinäres Vorgehen

In Zusammenschau der in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnisse wird deutlich, dass hinsichtlich der Anwendung von Chemotherapeutika in der Schwangerschaft auch ethische Fragestellungen von Bedeutung sind.

Gerade deshalb, weil zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich der Applikation von Zytostatika bei Schwangeren existieren, werden behandelnde Ärzte mit vielerlei Fragen konfrontiert. Auch finden sich beispielsweise in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Senologie (www.senologie.org) keine Informationen zum Mammakarzinom der schwangeren Frau. Anmerkungen und Empfehlungen, wie sie die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (www.ago-online.org) oder das National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org) herausgeben, können bei solchen Therapieentscheidungen helfen, sollten aber keinesfalls unreflektiert für jede Patientin angewendet werden.

Es müssen deshalb stets Nutzen und Risiken einer möglichen antineoplastischen Therapie für die Mutter und ihr ungeborenes Kind individuell abgewogen werden. Behandelnde Ärzte haben hierbei auf der einen Seite mögliche schädliche Auswirkungen einer Chemotherapie auf das Kind zu bedenken, als auf der anderen Seite aber auch die Folgen eines Therapieaufschubes für die Mutter nicht außer Acht zu lassen. Besonders wichtig ist es hierbei auch zu erwähnen, dass die Wünsche der Patientin und ihrer Familie in einem solchen Entscheidungsprozess einen sehr großen Stellenwert einnehmen.

Bei Analyse der Publikationen hinsichtlich neonataler Komplikationen fällt zum Beispiel auf, dass ein Großteil der Kinder unter Chemotherapieexposition *in utero* als Frühgeburt galt, das heißt vor Vollendung der 37. SSW geboren wurde. Eine solche

Diskussion

Beobachtung sollte unter ethischen Gesichtspunkten kritisch hinterfragt werden. So war es in vielen Fällen notwendig, diese Kinder elektiv per Sectio Caesarea zu entbinden, um dann im Anschluss weitere notwendige Therapien für die Mutter einleiten zu können. In anderen Fällen wiederum war jedoch auch eine vorzeitige Entbindung aufgrund kindlicher Indikationen notwendig.

Um der Komplexität solcher Entscheidungen gerecht zu werden, ist ein interdisziplinärer Ansatz von großer Bedeutung. Ein Expertenteam, bestehend aus Onkologen, Gynäkologen, Kinderärzten und im Bedarfsfall auch Intensivmedizinern sollten die Schwangere betreuen. Je nach Wünschen der einzelnen Patientin können auch weitere Fachdisziplinen, wie zum Beispiel Psychoonkologen, hinzugezogen werden. Sehr wichtig, auch für die Angehörigen der Betroffenen, kann Unterstützung im Bereich des sozialen Umfeldes werden. Sozialarbeiter oder Angehörige religiöser Gruppierungen sind hier zu nennen. Eine Auflistung zertifizierter Brustkrebszentren finden sich zum Beispiel auf den Seiten der Deutschen Gesellschaft für Senologie (www.senologie.org).

7.2.2 Chemotherapie im ersten, zweiten und dritten Trimenon

Es wird nach Analyse der Studien ersichtlich, dass sich fetale Malformationen, teratogene Effekte und spontane Aborte vor allem bei Gabe der Chemotherapeutika im ersten Trimenon zeigen. Diese Beobachtung stimmt auch mit vielen vergangenen Publikationen überein, die diesen zeitlichen Zusammenhang postulieren (Buekers und Lallas 1998, Cardonick und Iacobucci 2004).

So wird beispielsweise auch in einer Studie von Weisz und Kollegen ein Risiko von 10-20% für schwerwiegende kongenitale Fehlbildungen bei Exposition gegenüber Zytostatika im ersten Trimenon beschrieben (Weisz et al. 2004).

Jedoch scheint dieses Risiko, unter Ausschluss von Folsäureantagonisten, wie zum Beispiel Methotrexat, die als besonders risikoreich hinsichtlich der Erzeugung teratogener Effekte betrachtet werden, auf ungefähr 6 % gesenkt werden zu können (Cardonick und Iacobucci 2004).

Bei Therapiebeginn im zweiten oder dritten Trimenon konnte hingegen kein erhöhtes Risiko fetaler Fehlbildungen oder spontaner Aborte, verglichen mit dem grundsätzlich vorhandenen Risiko für ebensolche, gezeigt werden. Erfolgreich beendete

Diskussion

Schwangerschaften unter chemotherapeutischer Behandlung während dieses Zeitraumes sind keine Seltenheit, sondern vielmehr die Regel (Pereg et al. 2008). Besonders für Anthrazykline in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid (AC, FAC, EC, FEC) existiert für die sichere Therapie des Mammakarzinoms im zweiten und dritten Trimenon recht gute Evidenz.

Hierbei gilt es auch zu beachten, dass das Risiko für ein Auftreten kongenitaler Missbildungen, bezogen auf die Normalbevölkerung, bei jeder Schwangerschaft zwischen ungefähr 1-3% liegt (Koren 2011).

Zudem lassen sich solche zu ungefähr 25% auf genetische Faktoren zurückführen, wohingegen rund 65% der Ursachen unklar bleiben. Es ist außerdem allgemein anzunehmen, dass sich lediglich 2-3% aller insgesamt auftretenden Malformationen während der Schwangerschaft in direkten Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie bringen lassen (Koren et al. 1998).

Es zeigt sich in dieser Beobachtung Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Publikationen. So wurde in einer Studie das Outcome von 66 Frauen und deren Kindern, die während des zweiten und/ oder dritten Trimenons der Schwangerschaft wegen verschiedener maligner Erkrankungen chemo- und/oder radiotherapeutisch behandelt wurden mit 109 Schwangeren ohne maligne Erkrankung verglichen, die keine zytostatische Therapie erhielten. Verglichen mit dem Grundrisiko, war kein vermehrtes Auftreten kongenitaler Malformationen feststellbar, jedoch ergab sich mit 24,2% ein deutlich erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht des Neonaten im Vergleich zur Kontrollgruppe (9,2%) (Van Calsteren et al. 2010). Eine andere Publikation beschreibt bei 157 neugeborenen Kindern, die fast ausschließlich nach dem ersten Trimenon gegenüber einer zytostatischen Therapie exponiert waren, nur jeweils einen einzigen Fall des intrauterinen Fruchttodes sowie einen des Todes eines Neugeborenen. Die Rate kongenitaler Fehlbildungen betrug hier 3,8%, wohingegen das Risiko für eine IUWR mit 7,6% und das der Frühgeburtlichkeit mit 5,8% im Vergleich hoch gewesen waren (Cardonick et al. 2010a).

Es ist aus dieser Arbeit auch ersichtlich, dass bei zytostatischer Therapie in der fortgeschrittenen Schwangerschaft häufiger Fälle von IUWR, niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und postnataler Unreifezeichen, besonders ein neonatales respiratorisches Versagen, aufgetreten sind. Auch toxisch-hämatologische Effekte im Sinne von Zytopenien wurden in diesem Zeitraum gehäuft beschrieben.

Diskussion

Am Ende des dritten Trimenons sollte dieses Risiko der Exposition gegenüber einer möglichen Chemotherapie gegen jenes einer elektiven vorzeitigen Entbindung, möglicherweise einhergehend mit neonatalen Komplikationen aufgrund der kindlichen Unreife, abgewogen werden.

Wenn immer möglich sollte eine Entbindung zum errechneten Termin angestrebt werden, jedoch ist das Einleiten der Geburt nach Beendigung der 32. SSW im Allgemeinen mit einer guten Prognose für das Kind assoziiert und die Exposition gegenüber Zytostatika kann im Einzelfall vermieden werden (Ngu und Ngan 2016). Es gilt zudem zu beachten, dass neonatale Komplikationen, zum Beispiel im Sinne respiratorischer Anpassungsschwierigkeiten, heutzutage dank hochspezialisierter neonatologischer intensivmedizinischer Versorgung in den meisten Fällen gut beherrscht werden.

Grundsätzlich sollten in der Therapie des PABC Behandlungsempfehlungen für nichtschwangere Frauen eingehalten werden und nach Möglichkeit nur notwendige Modifikationen und Anpassungen der Therapie zum Schutz des ungeborenen Kindes durchgeführt werden. Dieses Vorgehen hat zum Ziel, sowohl das maternale als auch das kindliche Outcome zu verbessern und für beide Individuen größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten. Nach derzeitigem Wissensstand zählen zu solchen Modifikationen beispielsweise ein Vermeiden bestimmter Chemotherapeutika, wie zum Beispiel antihormonell wirkender Substanzen, oder auch die Durchführung einer Radiatio erst nach der Entbindung (Shlensky et al. 2017).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit der derzeitigen Expertenmeinung überein, dass eine jede Chemotherapie in der Schwangerschaft aufgrund des Risikos teratogener Effekte und einer erhöhten Rate an Spontanaborten nach Möglichkeit erst nach Ablauf des ersten Trimenons begonnen werden sollte.

Jedoch müssen hier vor allem auch gewisse Charakteristika des jeweiligen Tumors im Mittelpunkt der Betrachtungen stehen. Wird zum Beispiel ein langsam wachsendes Karzinom in einem frühen Stadium während des ersten Trimenons entdeckt, so kann unter Umständen auch ohne Gefährdung der Schwangeren bis zum Beginn des zweiten Trimenons ein abwartendes bzw. zurückhaltendes Therapieregime erwogen werden. Andererseits muss bei aggressiven oder fortgeschrittenen Tumoren die Einleitung einer effektiven Therapie ohne Zeitverzug geschehen, um das Leben der Mutter zu schützen (Pereg et al. 2008). In solchen

Diskussion

Situationen sollte dann auch ein elektiver Schwangerschaftsabbruch mit der Betroffenen diskutiert werden, insbesondere mögliche schädigende Auswirkungen einer zytostatischen Therapie zu diesem Zeitpunkt müssen dann thematisiert werden.

Wenn in bestimmten Fällen ein erfolgreicher Ausgang der Schwangerschaft unwahrscheinlich erscheint, gilt es auch zu bedenken, dass ein jeder Spontanabort auch nicht zu vernachlässigende maternale Risiken mit sich bringt. Andererseits steht dem gegenüber die Tatsache, dass manche Frauen aus ethischen oder religiösen Überzeugungen einen iatrogen herbeigeführten Schwangerschaftsabbruch unter keinen Umständen wünschen und dass ein solcher per se nach derzeitigem Kenntnisstand auch zu keiner Verbesserung des maternalen Outcomes führt (Azim et al. 2010).

Es ist von allerhöchstem Stellenwert, dass die Schwangere und ihre Angehörigen vor Beginn einer möglichen Chemotherapie umfassend über alle möglichen Optionen und Vorgehensweisen informiert werden. Sie müssen wissen, welche Risiken mit einer Chemotherapie für das ungeborene Kind verbunden sind, was ein etwaiges Fortsetzen der Schwangerschaft für Konsequenzen mit sich bringt, und auch, wie sich eine Therapieverzögerung auswirken kann.

In gewissen Fällen kann auch die Gabe eines einzigen Zytostatikums innerhalb des ersten Trimenons und das Ausweiten der Therapie auf ein Kombinationsregime zu Beginn des zweiten Trimenons eine Option darstellen. Diese therapeutische Strategie wird an sich als relativ sicher betrachtet, jedoch sind mögliche Auswirkungen auf das maternale Outcome unklar (Koren et al. 2013). Des Weiteren ist die Auswahl der jeweilig zu verabreichenden Wirkstoffe nach individuellen Kriterien für jede Schwangere enorm wichtig (Weisz et al. 2004).

7.2.3 Geburt und Stillzeit

Die Art der Entbindung sollte sowohl von fetalen als auch von maternalen Parametern abhängig gemacht werden und in einem solchen Setting nach Möglichkeit langfristig geplant sein.

Zwei bis drei Wochen vor errechnetem oder geplantem Geburtstermin, sollte die letzte Chemotherapie verabreicht werden, um keine zusätzlichen Risiken durch fetale

Diskussion

oder maternale Myelosuppression zu erzeugen (Koren et al. 2013, Buekers und Lallas 1998).

Zudem sollte nach der 35. SSW allgemein die Gabe einer Chemotherapie vermieden werden, da sich ungefähr ab diesem Zeitpunkt das Risiko einer Spontangeburt unter Myelosuppression erhöht.

Durch ein Verschieben des Geburtstermins auf einen mittelfristigen Zeitpunkt nach erfolgter Chemotherapie, kann die Clearance-Kapazität der Plazenta dem Feten bei der Metabolisierung und Ausscheidung der Zytostatika von Nutzen sein. Insbesondere bei frühzeitig entbundenen Kindern mit noch unreifen Lebern und Nieren spielt dies eine nicht zu vernachlässigende Rolle. (Ngu und Ngan 2016).

Da eine geplante Sectio caesarea im Setting der schwangeren Brustkrebspatientin für behandelnde Ärzte einfacher zu managen ist als eine Spontangeburt, sollte die Art der Entbindung frühzeitig und insbesondere den Wünschen der Patientin entsprechend geplant werden.

Eine elektive Entbindung vor der 36. SSW, außer aufgrund kindlicher Indikationen, wird als nicht empfehlenswert betrachtet (Shlensky et al. 2017).

Wie aus vorliegender Arbeit ersichtlich, sind plazentare Metastasen eines Mammakarzinoms ein äußerst seltenes Ereignis. Jedoch sollte jede Plazenta einer PABC-Patientin einer histopathologischen Untersuchung zugeführt werden. Sollten plazentare Metastasen detektiert werden, so sind besonders engmaschige und ausführliche Nachkontrollen des Kindes durchzuführen. Halbjährliche Follow-Up Untersuchungen sollten dann für einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren erfolgen. Falls sich keine plazentaren Metastasen haben nachweisen lassen, sind für diese Kinder keine zusätzlichen Untersuchungen, abgesehen der normalen Vorsorgeuntersuchungen, notwendig (Koren et al. 2013, Weisz et al. 2001).

Aufgrund fehlender Langzeitdaten wird Frauen unter chemotherapeutischer Therapie angeraten auf ein Stillen der Kinder zu verzichten. Abhängig von Wirkstoffeigenschaften wie der Lipophilie, der Plasmaproteinbindung sowie der Ladung, können Spuren fast aller Medikamente in der Muttermilch nachgewiesen werden (Ito 2000).

So sind beispielsweise unter gestillten Kindern, deren Mütter Cyclophosphamid erhielten, Fälle der Neutro- sowie Thrombozytopenie aufgefallen (Amato und Niblett 1977, Durodola 1979). Es erfordert eine eingehende und vor allem individuelle Beratung der Mutter bezüglich verschiedener, das Stillen betreffender Möglichkeiten.

Zum Beispiel kann es sein, dass verschiedene Behandlungspläne ein Sammeln der Muttermilch innerhalb bestimmter Zeiträumen erlauben (Ngu und Ngan 2016).

7.2.4 Langzeit- Outcome

Wie aus den Ergebnissen dieser Arbeit ersichtlich, fehlt es bei der Analyse häufig an ausreichend langen Nachbeobachtungszeiträumen.

Jedoch scheint es in den meisten Fällen so zu sein, dass *in utero* gegenüber Chemotherapeutika exponierte Kinder, die gesund zum oder nahe des errechneten Termins geboren wurden, auf lange Sicht im Vergleich zu anderen Kindern keine erhöhte Sterblichkeit aufweisen (Ngu und Ngan 2016).

Dies sind Daten von äußerster Wichtigkeit, da insbesondere werdende Eltern, die Entscheidungen im Rahmen einer Brustkrebserkrankung treffen müssen, sehr von ausführlichen Informationen diesbezüglich profitieren würden. Es existieren einige Studien, die dieses Langzeit-Outcome von *in utero* gegenüber Chemotherapie exponierten Kindern untersucht haben. Besonders etwaige neurologische Auffälligkeiten standen hierbei im Fokus des Interesses.

Bei Langzeituntersuchungen von 84 Kindern, die aufgrund hämatologischer Erkrankungen der Mütter, Zytostatika *in utero* ausgesetzt waren, zeigten sich keine Auffälligkeiten. Körperliche und neuropsychologische Untersuchungen boten Normalbefunde (Aviles und Neri 2001).

In einer anderen Untersuchungsserie mit 111 Kindern konnten bei Follow-Up-Untersuchungen nach bis zu 19 Jahren keine Pathologien hinsichtlich der neurologischen Entwicklung festgestellt werden (Nulman et al. 2001).

Eine andere Studie verglich 35 Kinder, die *in utero* Chemotherapeutika ausgesetzt waren, mit 22 Kindern krebskranker Mütter, die während der Schwangerschaft keine medikamentöse Therapie erhielten. Es konnten keine Unterschiede bezüglich kognitiver Fähigkeiten oder Schulleistungen detektiert werden (Cardonick et al. 2015).

Auch 129 weitere Kinder zeigten eine unauffällige neurologische, sowie kardiologische Funktion, trotz zytostatischer Therapie der Mütter während der Schwangerschaft (Amant et al. 2015). Es scheint also in Zusammenschau dieser Studienergebnisse eher kein erhöhtes Risiko für neurokognitive Störungen zu geben.

Diskussion

Andere im Zusammenhang mit Chemotherapieexposition *in utero* als wichtig zu betrachtende Themen sind zum einen das Risiko für gonadale Dysfunktionen oder die Entwicklung von Malignomen.

84 Kinder, deren Entwicklung im Mittel bis in das 19. Lebensjahr verfolgt wurde, zeigten diesbezüglich jedoch keine Auffälligkeiten (Aviles und Neri 2001).

Bislang wurde ein einziger Fall eines Kindes berichtet, das *in utero* Cyclophosphamid ausgesetzt war, mit kongenitalen Malformationen zur Welt kam, und im Verlauf mit elf Jahren ein Schilddrüsenkarzinom entwickelte, sowie mit 14 Jahren an einem Neuroblastom erkrankte. Sein ebenso *in utero* exponierter Zwillingsbruder entwickelte sich hingegen unauffällig (Zemlickis et al. 1993).

Es wird erneut ersichtlich, dass ausreichend lange Nachbeobachtungszeiträume enorm wichtig sind, da sich Effekte einer Chemotherapieexposition *in utero* häufig erst nach vielen Jahren bis Jahrzehnten manifestieren können.

8 Schlussfolgerungen

Die chemotherapeutische Behandlung des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft ist äußerst komplex und benötigt die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Experten. Die Planung der Therapie sollte sich dabei weitestgehend an derjenigen für nichtschwangere Patientinnen orientieren, wobei oft Modifikationen zum Schutz des ungeborenen Kindes notwendig sind.

Von besonderer Bedeutung sind hierbei auch die persönlichen Wünsche der Patientin und ihrer Familie. Ein therapeutischer Schwangerschaftsabbruch per se beeinflusst nach derzeitigem Kenntnisstand die Prognose der Patientin nicht, kann jedoch bei eindeutiger Gefährdung des mütterlichen Lebens unter Umständen indiziert sein.

Die derzeitige Datenlage zur Therapie des PABC ist insgesamt betrachtet begrenzt. Die meisten Informationen finden sich zu Anthrazyklin-basierenden Regimes wie AC, FAC, EC oder FEC, welche im zweiten und dritten Trimenon mit geringem Risiko für den Feten eingesetzt werden können. Wirkstoffe wie Taxane, Vincaalkaloide oder auch Platinsalze zeigen vielversprechende Sicherheitsprofile, es fehlen jedoch randomisierte klinische Studien, um zum jetzigen Zeitpunkt für diese dezidierte Therapieempfehlungen aussprechen zu können. Auf Methotrexat sollte zu Gunsten sichererer Alternativen in der Schwangerschaft verzichtet werden. Antihormonelle Therapien sollten erst nach der Entbindung begonnen werden. Gezielte Therapieansätze mit Target-Agents wie Trastuzumab oder Lapatinib revolutionieren das Management maligner Erkrankungen. Aufgrund der limitierten Datenlage wird ihr Einsatz trotz recht günstig erscheinender Sicherheitsprofile nach Möglichkeit auf die Postpartalzeit verschoben. Zu neuen Wirkstoffen wie den PARP-Hemmern sind derzeit noch keinerlei Aussagen zur Anwendung in der Schwangerschaft möglich.

Um Empfehlungen bezüglich der Anwendung von Chemotherapeutika in der Schwangerschaft treffen zu können ist es notwendig, bestimmte pharmakologische sowie pharmakokinetische Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe sowie ihre transplazentaren Transportmechanismen zu berücksichtigen. Schwangerschaftsbedingte physiologische Veränderungen sind in diesem Zusammenhang ebenfalls zu bedenken.

Schlussfolgerungen

Daten bezüglich der Auswirkungen auf Geburt, Stillzeit und Langzeit-Outcome sind rar. Eine Entbindung via elektiv geplanter Sectio caesarea unter Berücksichtigung der Wünsche der einzelnen Patientin scheint durch bessere Planbarkeit einer vaginalen Spontangeburt überlegen zu sein. Stillen wird in diesem Setting aufgrund fehlender Langzeitdaten überwiegend nicht empfohlen, da bisher nicht abschließend geklärt werden konnte, welche Auswirkungen in die Muttermilch übergehende Metabolite auf den Säugling haben können. Bezüglich des Langzeit-Outcomes der *in utero* gegenüber Chemotherapeutika exponierten Kinder fehlt es an ausreichend langen Nachbeobachtungszeiträumen. Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass Kinder, die gesund zum oder nahe des Termins geboren wurden, keine langfristig erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Kontrollkohorte aufwiesen.

Die meisten Studien zur Chemotherapie des PABC sind Fallberichte und kleinere retrospektive Kohortenstudien mit oftmals heterogenen Patientenkollektiven. Daneben gibt es aber auch einige wenige prospektiv erhobene Daten. Aussagen bezüglich der Hormonrezeptorstatus der Karzinome werden häufig nicht getroffen und Follow-Up Untersuchungen sind überwiegend kurz und unsystematisch.

Des Weiteren müssen auch Fehler in der Datensammlung sowie deren Auswertung berücksichtigt werden. Es ist davon auszugehen, dass durch die methodische Vorgehensweise in dieser Arbeit ein Großteil der relevanten derzeit verfügbaren Literatur zu diesem Thema erfasst wurde, sich jedoch möglicherweise auch Publikationen den Suchkriterien entzogen haben. Es sind vor allem prospektive Erhebungen wie zum Beispiel jene der „German Breast Group“ oder der „Cancer and Pregnancy Registry“ von großer Wichtigkeit für die Generierung umfassender und valider Daten zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms der schwangeren Frau. Nur so können ausreichend viele Informationen zu Kurz- und Langzeitauswirkungen der jeweils applizierten Chemotherapeutika gewonnen werden. Basierend auf diesen Daten muss es weiterhin das Ziel sein, Therapiemöglichkeiten zu verbessern und die Anwendungssicherheit, sowohl für die Mutter als auch das ungeborene Kind zu erhöhen. Zukünftig ist davon auszugehen, dass die Inzidenz des PABC weiter zunimmt und es wäre deshalb wünschenswert, evidenzbasiert einheitliche Leitlinien zur Therapie des Mammakarzinoms in unterschiedlichen Phasen der Schwangerschaft veröffentlichen zu können.

9 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aebi S, Loibl S. 2008. Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. *Recent Results Cancer Res*, 178:45-55.
- Albrecht ED, Pepe GJ. 1990. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocr Rev*, 11 (1):124-150.
- Albrecht ED, Pepe GJ. 2010. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy. *Int J Dev Biol*, 54 (2-3):397-408.
- Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, Bruggers CS, Harris RM, Zone JJ, Noyes RD, Bowen GM, Leachman SA. 2003. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol*, 21 (11):2179-2186.
- Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. 2012a. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*, 379 (9815):570-579.
- Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, Willemsen MA, Kapusta L, Van Calster B, Wouters H, Heyns L, Han SN, Tomek V, Mertens L, Ottevanger PB. 2012b. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*, 13 (3):256-264.
- Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ, Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du Bois A. 2010. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*, 46 (18):3158-3168.
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, Han S, Gziri MM, Peccatori F, Rob L, Lok C, Witteveen P, Voigt JU, Naulaers G, Vallaeyls L, Van den Heuvel F, Lagae L, Mertens L, Claes L, Van Calsteren K, International Network on Cancer I, Pregnancy. 2015. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med*, 373 (19):1824-1834.
- Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, Wildiers H, Fehm T, Linn SC, Schlehe B, Neven P, Westenend PJ, Muller V, Van Calsteren K, Rack B, Nekljudova V, Harbeck N, Untch M, Witteveen PO, Schwedler K, Thomssen C, Van Calster B, Loibl S. 2013. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*, 31 (20):2532-2539.
- Amato D, Niblett JS. 1977. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust*, 1 (11):383-384.
- Anderson GD. 2005. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*, 44 (10):989-1008.
- Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. 2009. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*, 114 (3):568-572.
- Andrade JM, Brito LG, Moises EC, Amorim AC, Rapatoni L, Carrara HH, Tiezzi DG. 2016. Trastuzumab use during pregnancy: long-term survival after locally advanced breast cancer and long-term infant follow-up. *Anticancer Drugs*, 27 (4):369-372.
- Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, Chouchos N, Mouratidou D. 2004. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first

- two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol*, 95 (1):252-255.
- Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. 1996. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part II. *Obstet Gynecol Surv*, 51 (2):135-142.
- Armstrong JG, Dyke RW, Fouts PJ, Jansen CJ. 1964. Delivery of a Normal Infant during the Course of Oral Vinblastine Sulfate Therapy for Hodgkin's Disease. *Ann Intern Med*, 61:106-107.
- Asgeirsson KS. 2011. Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90 (2):158-166.
- Audus KL. 1999. Controlling drug delivery across the placenta. *Eur J Pharm Sci*, 8 (3):161-165.
- Aviles A, Neri N. 2001. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*, 2 (3):173-177.
- Aviles A, Neri N, Nambo MJ. 2006. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*, 17 (2):286-288.
- Azim HA, Jr., Peccatori FA. 2008. Treatment of metastatic breast cancer during pregnancy: we need to talk! *Breast*, 17 (4):426-428.
- Azim HA, Jr., Peccatori FA, Pavlidis N. 2010. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat Rev*, 36 (2):101-109.
- Azim HA, Jr., Peccatori FA, Liptrott SJ, Catania C, Goldhirsch A. 2009. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat Rev Clin Oncol*, 6 (6):367-370.
- Azim HA, Jr., Peccatori FA, Scarfone G, Acaia B, Rossi P, Cascio R, Goldhirsch A. 2008. Anthracyclines for gestational breast cancer: course and outcome of pregnancy. *Ann Oncol*, 19 (8):1511-1512.
- Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori FA. 2011. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*, 47 (1):74-83.
- Azim HA, Jr., Metzger-Filho O, de Azambuja E, Loibl S, Focant F, Gresko E, Arfi M, Piccart-Gebhart M. 2012. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat*, 133 (1):387-391.
- Aziz S, Pervez S, Khan S, Siddiqui T, Kayani N, Israr M, Rahbar M. 2003. Case control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma. *Pathol Res Pract*, 199 (1):15-21.
- Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. 2007. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol*, 8 (1):79-81.
- Barnes DM, Newman LA. 2007. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am*, 87 (2):417-430, x.
- Barni S, Ardizzoia A, Zanetta G, Strocchi E, Lissoni P, Tancini G. 1992. Weekly doxorubicin chemotherapy for breast cancer in pregnancy. A case report. *Tumori*, 78 (5):349-350.
- Barthelmes L, Gateley CA. 2004. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*, 13 (6):446-451.
- Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM, Group CS.

2012. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 366 (2):109-119.
- Baulies S, Cusido M, Tresserra F, Rodriguez I, Ubeda B, Ara C, Fabregas R. 2014. [Pregnancy-Associated Breast Cancer: An analytical observational study]. *Med Clin (Barc)*, 142 (5):200-204.
- Bawle EV, Conard JV, Weiss L. 1998. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology*, 57 (2):51-55.
- Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ. 2009. Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol*, 201 (1):e13-14.
- Ben Brahim E, Mrad K, Driss M, Farah F, Oueslati H, Rezigua H, Ben Romdhane K. 2001. [Placental metastasis of breast cancer]. *Gynecol Obstet Fertil*, 29 (7-8):545-548.
- Berger JC, Clericuzio CL. 2008. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *Am J Med Genet A*, 146A (16):2141-2144.
- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. 1999. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*, 17 (3):855-861.
- Berveiller P, Mir O. 2012. Taxanes during pregnancy: probably safe, but still to be optimized. *Oncology*, 83 (4):239-240.
- Berveiller P, Mir O, Sauvanet E, Antoine EC, Goldwasser F. 2008. Ectopic pregnancy in a breast cancer patient receiving trastuzumab. *Reprod Toxicol*, 25 (2):286-288.
- Berveiller P, Vinot C, Mir O, Broutin S, Deroussent A, Seck A, Camps S, Paci A, Gil S, Treluyer JM. 2012. Comparative transplacental transfer of taxanes using the human perfused cotyledon placental model. *Am J Obstet Gynecol*, 207 (6):514 e511-517.
- Blake ML, Tometsko M, Miller R, Jones JC, Dougall WC. 2014. RANK expression on breast cancer cells promotes skeletal metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 31 (2):233-245.
- Bodner-Adler B, Bodner K, Zeisler H. 2007. Breast cancer diagnosed during pregnancy. *Anticancer Res*, 27 (3B):1705-1707.
- Boike GM, Deppe G, Young JD, Malone JM, Jr., Malviya VK, Sokol RJ. 1989. Chemotherapy in a pregnant rat model. 2.5-fluorouracil: nonlinear kinetics and placental transfer. *Gynecol Oncol*, 34 (2):191-194.
- Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, Piana L. 1995. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer*, 62 (2):138-144.
- Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, Lejeune C, Martin PM, Piana L. 1997. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer*, 72 (5):720-727.
- Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, Dershaw DD, Evans WP, 3rd, Hunt R, Lee C, Tocino I, Fisher P, McCombs M, Jackson VP, Feig SA, Mendelson EB, Margolin FR, Bird R, Sayre J. 2001. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiology*, 218 (3):866-872.
- Buekers TE, Lallas TA. 1998. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 25 (2):323-329.
- Bukovsky A, Caudle MR, Cekanova M, Fernando RI, Wimalasena J, Foster JS, Henley DC, Elder RF. 2003. Placental expression of estrogen receptor beta

- and its hormone binding variant--comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 1:36.
- Caligiuri MA, Mayer RJ. 1989. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol*, 16 (5):388-396.
- Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, Heyns L, Beijnen J, Demarsin S, de Bruijn E, de Hoon J, Amant F. 2010. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer*, 20 (9):1456-1464.
- Cardonick E, Iacobucci A. 2004. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 5 (5):283-291.
- Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. 2010a. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol*, 33 (3):221-228.
- Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. 2012. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol*, 23 (12):3016-3023.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. 2010b. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*, 16 (1):76-82.
- Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. 2015. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol*, 212 (5):658 e651-658.
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N, European Society of Breast Cancer S. 2012. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*, 48 (18):3355-3377.
- Chailier P, Briere N. 1998. Mitogenic effects of EGF/TGF alpha and immunolocalization of cognate receptors in human fetal kidneys. *Biofactors*, 7 (4):323-335.
- Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. 1996. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer*, 77 (1):97-103.
- Clark RM, Chua T. 1989. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1 (1):11-18.
- Clark S. 1993. Prophylactic Tamoxifen. *Lancet*, 342 (8864):168-168.
- Coelingh Bennink H. 2004. Are all estrogens the same? *Maturitas*, 47 (4):269-275.
- Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. 2008. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric*, 11 Suppl 1:47-58.
- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nole F, Martinelli G, Goldhirsch A. 2002. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*, 13 (2):273-279.
- Collins JC, Liao S, Wile AG. 1995. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med*, 40 (11):785-788.
- Cordoba O, Llurba E, Cortes J, Sabadell MD, Lirola JL, Ferrer Q, Xercavins J. 2010. Complete pathological remission in a patient with hormone-receptor positive

- and c-erbB-2 expression-negative breast cancer treated with FAC chemotherapy during pregnancy. *Tumori*, 96 (4):629-632.
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. 1994. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA*, 271 (24):1905-1906.
- Cuvier C, Espie M, Extra JM, Marty M. 1997. Vinorelbine in pregnancy. *Eur J Cancer*, 33 (1):168-169.
- Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson JA. 2006. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev*, 58 (4):773-781.
- Das UB, Mallick M, Debnath JM, Ghosh D. 2002. Protective effect of ascorbic acid on cyclophosphamide- induced testicular gametogenic and androgenic disorders in male rats. *Asian J Androl*, 4 (3):201-207.
- Dawes M, Chowienczyk PJ. 2001. Drugs in pregnancy. *Pharmacokinetics in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 15 (6):819-826.
- De Carolis S, Grimolizzi F, Garofalo S, Fatigante G, Ferrazzani S, Carducci B, Caruso A. 2006. Cancer in pregnancy: results of a series of 32 patients. *Anticancer Res*, 26 (3B):2413-2418.
- De Santis M, Lucchese A, De Carolis S, Ferrazzani S, Caruso A. 2000. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 9 (4):235-237.
- Diamond JR, Finlayson CA, Thienelt C, Kabos P, Hardesty L, Barbour L, Klein CE, Rabinovitch R, Elias A, Borges VF. 2009. Early-stage BRCA2-linked breast cancer diagnosed in the first trimester of pregnancy associated with a hypercoagulable state. *Oncology (Williston Park)*, 23 (9):784-791.
- Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. 1989. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 16 (5):337-346.
- Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. 1994. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology*, 49 (2):79-81.
- Dougall WC. 2012. Molecular pathways: osteoclast-dependent and osteoclast-independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis. *Clin Cancer Res*, 18 (2):326-335.
- Dow KH. 2000. Pregnancy and breast cancer. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 29 (6):634-640.
- Dreicer R, Love RR. 1991. High total dose 5-fluorouracil treatment during pregnancy. *Wis Med J*, 90 (10):582-583.
- Durodola JI. 1979. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc*, 71 (2):165-166.
- Ebert U, Loffler H, Kirch W. 1997. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*, 74 (2):207-220.
- Eedarapalli P, Biswas N, Coleman M. 2007. Epirubicin for breast cancer during pregnancy: a case report. *J Reprod Med*, 52 (8):730-732.
- El-Safadi S, Wuesten O, Muenstedt K. 2012. Primary diagnosis of metastatic breast cancer in the third trimester of pregnancy: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*, 38 (3):589-592.
- Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. 1993. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*, 71 (8):2499-2506.

- Eltorky M, Khare VK, Osborne P, Shanklin DR. 1995. Placental metastasis from maternal carcinoma. A report of three cases. *J Reprod Med*, 40 (5):399-403.
- Epstein Shochet G, Tartakover Matalon S, Drucker L, Pomeranz M, Fishman A, Rashid G, Oron-Karni V, Pasmanik-Chor M, Lishner M. 2012. Hormone-dependent placental manipulation of breast cancer cell migration. *Hum Reprod*, 27 (1):73-88.
- Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, Adam K, Thompson RA. 2005. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer*, 6 (4):354-356.
- Feldkamp M, Carey JC. 1993. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*, 47 (6):533-539.
- Ferm VH. 1963. Congenital malformations in hamster embryos after treatment with vinblastine and vincristine. *Science*, 141 (3579):426.
- Ferrari M, Cremonesi M, Sacco E, Rossi A, Leonardi L, Luini A, Paganelli G, Tosi G. 1998. [Radiation protection in the use of tracers in radioguided breast surgery]. *Radiol Med*, 96 (6):607-611.
- Fortner RT, Schock H, Kaaks R, Lehtinen M, Pukkala E, Lakso HA, Tanner M, Kallio R, Joensuu H, Grankvist K, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P, Lundin E, Surcel HM. 2014. Early pregnancy sex steroids and maternal breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Res*, 74 (23):6958-6967.
- Framarino-dei-Malatesta M, Perrone G, Giancotti A, Ventriglia F, Derme M, Iannini I, Tibaldi V, Galoppi P, Sammartino P, Casciagli G, Brunelli R. 2015. Epirubicin: a new entry in the list of fetal cardiotoxic drugs? Intrauterine death of one fetus in a twin pregnancy. Case report and review of literature. *BMC Cancer*, 15:951.
- Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. 2004. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*, 5 (4):317-328.
- Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Nardini V, Roncella M, Conte PF, Genazzani AR. 2003. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res*, 23 (6D):5225-5229.
- Gaillard B, Leng JJ, Grellet J, Ducint D, Saux MC. 1995. [Transplacental passage of epirubicin]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 24 (1):63-68.
- Gainford MC, Clemons M. 2006. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 18 (2):159.
- Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, Pina L, Alcazar JL, Lopez G. 2009. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 35 (2):215-218.
- Garel C, Brisse H, Sebag G, Elmaleh M, Oury JF, Hassan M. 1998. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Pediatr Radiol*, 28 (4):201-211.
- Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. 1999. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am*, 79 (5):1157-1169.
- Genin AS, Antoine M, Aractingi S, Rouzier R. 2014. Pregnancy stimulates tumor angiogenesis in breast carcinoma. *Anticancer Res*, 34 (1):125-131.
- Genin AS, Lesieur B, Gligorov J, Antoine M, Salleret L, Rouzier R. 2012. Pregnancy-associated breast cancers: do they differ from other breast cancers in young women? *Breast*, 21 (4):550-555.
- Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, Rossi A, Smeets A, Galimberti V, Luini A, Tosi G, Paganelli G. 2004. Safety of sentinel

- node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*, 15 (9):1348-1351.
- Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, Simsek S, De Dosso S, Veronesi P, Intra M, Zurrada S, Viale G, Goldhirsch A, Veronesi U. 2005. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol*, 31 (3):232-236.
- Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedroli G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U, Paganelli G. 2010. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37 (1):78-83.
- Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. 2004. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol*, 15 (1):146-150.
- Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. 1999. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer*, 86 (11):2266-2272.
- Giannakopoulou C, Manoura A, Hatzidaki E, Korakaki E, Froudarakis G, Koumandakis E. 2000. Multimodal cancer chemotherapy during the first and second trimester of pregnancy: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 91 (1):95-97.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. 2012. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13 (1):25-32.
- Ginopoulos PV, Michail GD, Kourounis GS. 2004. Pregnancy associated breast cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 25 (2):261-263.
- Gligorov J, Lotz JP. 2004. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist*, 9 Suppl 2:3-8.
- Gogia A, Deo SV, Shukla NK, Mohanti BK, Raina V. 2014. Pregnancy associated breast cancer: an institutional experience. *Indian J Cancer*, 51 (2):167-169.
- Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. 2005. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (5 Suppl):S36-46.
- Gomes-Carneiro MR, De-Oliveira AC, De-Carvalho RR, Araujo IB, Souza CA, Kuriyama SN, Paumgarten FJ. 2003. Inhibition of cyclophosphamide-induced teratogenesis by beta-ionone. *Toxicol Lett*, 138 (3):205-213.
- Gonser M. 2005. Prinzipien der medikamentösen Behandlung in der Schwangerschaft. In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K: *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. 7. Aufl, 13-14.
- Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, Jr., Ross MI, Perkins GH, Gwyn K, Theriault RL. 2004. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 5 (4):317-319.
- Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, Theriault R, Booser D, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Arun B. 2005. Women age < or = 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer*, 103 (12):2466-2472.
- Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, Miller R, Roudier-Meyer MP, Erwert R, Pinkas J, Branstetter D, Dougall WC. 2010. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature*, 468 (7320):103-107.

- Goodwin TM. 1999. A role for estriol in human labor, term and preterm. *Am J Obstet Gynecol*, 180 (1 Pt 3):S208-213.
- Goodyer MJ, Ismail JR, O'Reilly SP, Moylan EJ, Ryan CA, Hughes PA, O'Connor A. 2009. Safety of trastuzumab (Herceptin) during pregnancy: two case reports. *Cases J*, 2:9329.
- Gottschalk I, Berg C, Harbeck N, Stressig R, Kozlowski P. 2011. Fetal Renal Insufficiency Following Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in Pregnancy: Case Report und Review of the Current Literature. *Breast Care (Basel)*, 6 (6):475-478.
- Greene FL. 1988. Gestational breast cancer: a ten-year experience. *South Med J*, 81 (12):1509-1511.
- Grohard P, Akbaraly JP, Saux MC, Gimenez S, Robert J, Brachet-Liermain A, Leng JJ. 1989. [Transplacental passage of doxorubicin]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 18 (5):595-600.
- Guinee VF, Olsson H, Moller T, Hess KR, Taylor SH, Fahey T, Gladikov JV, van den Blink JW, Bonichon F, Dische S, et al. 1994. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet*, 343 (8913):1587-1589.
- Gupta S, Jain P, McDunn S. 2014. Breast cancer with brain metastases in pregnancy. *J Community Support Oncol*, 12 (10):378-380.
- Gwyn K, Theriault R. 2001. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)*, 15 (1):39-46; discussion 46, 49-51.
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, Yang W, Perkins G, Hortobagyi GN, Theriault RL. 2006. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 107 (6):1219-1226.
- Hakkola J, Pasanen M, Hukkanen J, Pelkonen O, Maenpaa J, Edwards RJ, Boobis AR, Raunio H. 1996. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 forms in human full-term placenta. *Biochem Pharmacol*, 51 (4):403-411.
- Halakivi-Clarke L, Cho E, Onojafe I, Liao DJ, Clarke R. 2000. Maternal exposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis among female rat offspring. *Clin Cancer Res*, 6 (1):305-308.
- Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, Stankusova H, Chod J, Robova H, Petruzalka L, Rob L, Pavlidis N. 2009. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J*, 15 (5):461-467.
- Healy C, Dijkstra B, Kelly L, McDermott EW, Hill AD, O'Higgins N. 2002. Pregnancy-associated breast cancer. *Ir Med J*, 95 (2):51-52, 54.
- Henderson CE, Elia G, Garfinkel D, Poirier MC, Shamkhani H, Runowicz CD. 1993. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 49 (1):92-94.
- Hill N, Madarnas Y. 2011. Failure of ovarian ablation with goserelin in a premenopausal breast cancer patient resulting in pregnancy: a case report and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 129 (1):265-268.
- Hoh CK, Wallace AM, Vera DR. 2003. Preclinical studies of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran. *Nucl Med Biol*, 30 (5):457-464.
- Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh Bennink HJ. 2008. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. *Climacteric*, 11 Suppl 1:1.
- Hsueh AJ, Peck EJ, Jr., Clark JH. 1975. Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth. *Nature*, 254 (5498):337-339.

- Hutchinson L. 2015. Breast cancer: Shielding the ovaries from chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 12 (5):252.
- Inbar MJ, Ron IG. 1996. Breast-conserving surgery and adjuvant chemotherapy in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 75 (8):765-767.
- Innocenti F, Iyer L, Ramirez J, Green MD, Ratain MJ. 2001. Epirubicin glucuronidation is catalyzed by human UDP-glucuronosyltransferase 2B7. *Drug Metab Dispos*, 29 (5):686-692.
- Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. 2001. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy--case report and literature review. *Gynecol Oncol*, 80 (3):405-408.
- Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T, Simozuma K, Enomoto K, Fujiwara K, Nanasawa T, et al. 1992. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*, 83 (11):1143-1149.
- Ishizuka S, Satou S. 2013. A case of delivery of healthy infant in breast cancer patient incidentally treated with goserelin acetate and tamoxifen during pregnancy. *Breast Cancer*.
- Ito S. 2000. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med*, 343 (2):118-126.
- Jackisch C, Louwen F, Schwenkhagen A, Karbowski B, Schmid KW, Schneider HP, Holzgreve W. 2003. Lung cancer during pregnancy involving the products of conception and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*, 268 (2):69-77.
- Jameel A, Jamil SN. 2007. Safety of cytotoxic chemotherapy during pregnancy. *J Pak Med Assoc*, 57 (9):449-452.
- Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, Daly M, Olopade OI, Foulkes WD, Warner E, Brunet JS, Narod SA. 1999. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet*, 354 (9193):1846-1850.
- Jimenez-Gordo AM, Espinosa E, Zamora P, Feliu J, Rodriguez-Salas N, Gonzalez-Baron M. 2000. Pregnancy in a breast cancer patient treated with a LHRH analogue at ablative doses. *Breast*, 9 (2):110-112.
- Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Dickman P, Cnattingius S, Lambe M. 2013. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat*, 139 (1):183-192.
- Joneja M, Ungthavorn S. 1969. Teratogenic effects of vincristine in three lines of mice. *Teratology*, 2 (3):235-240.
- Jordan VC. 1993. Fourteenth Gaddum Memorial Lecture. A current view of tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *Br J Pharmacol*, 110 (2):507-517.
- Juchau MR. 1989. Bioactivation in chemical teratogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 29:165-187.
- Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. 2011. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 128 (2):347-356.
- Kahlert S, Bauerfeind I, Strauss A, Untch M. 2004. [Breast cancer treatment during pregnancy - experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data]. *Zentralbl Gynakol*, 126 (3):159-166.
- Kal HB, Struikmans H. 2005. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*, 6 (5):328-333.

- Kalogerakos K, Sofoudis C, Tzonis P, Koutsouradis P, Katsoulis G. 2013. Breast cancer and pregnancy; overview of international bibliography. *J BUON*, 18 (2):308-313.
- Kanjanapan Y, Lheureux S, Oza AM. 2017. Niraparib for the treatment of ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother*.
- Kartner N, Evernden-Porelle D, Bradley G, Ling V. 1985. Detection of P-glycoprotein in multidrug-resistant cell lines by monoclonal antibodies. *Nature*, 316 (6031):820-823.
- Katzenellenbogen BS. 1984. Biology and receptor interactions of estriol and estriol derivatives in vitro and in vivo. *J Steroid Biochem*, 20 (4B):1033-1037.
- Kaya HS, Hantak AM, Stubbs LJ, Taylor RN, Bagchi IC, Bagchi MK. 2015. Roles of Progesterone Receptor a and B Isoforms during Human Endometrial Decidualization. *Mol Endocrinol*:me20141363.
- Kedia-Mokashi N, Makawy AE, Saxena M, Balasinor NH. 2010. Chromosomal aberration in the post-implantation embryos sired by tamoxifen treated male rats. *Mutat Res*, 703 (2):169-173.
- Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B, Meirou D. 2008. Pregnancy-associated breast cancer. *Isr Med Assoc J*, 10 (10):722-727.
- Kelly H, Graham M, Humes E, Dorflinger LJ, Boggess KA, O'Neil BH, Harris J, Spector NL, Dees EC. 2006. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer*, 7 (4):339-341.
- Kerr JR. 2005. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy*, 25 (3):438-441.
- Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, Berman CG, Cox CE. 2008. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*, 14 (3):250-254.
- Kim SH, Lee IC, Baek HS, Moon C, Kim SH, Yoo JC, Shin IS, Kim JC. 2014. Induction of cytochrome P450 3A1 expression by diallyl disulfide: protective effects against cyclophosphamide-induced embryo-fetal developmental toxicity. *Food Chem Toxicol*, 69:312-319.
- Kim SH, Lee IC, Lim JH, Moon C, Bae CS, Kim SH, Shin DH, Park SC, Kim HC, Kim JC. 2012. Protective effects of pine bark extract on developmental toxicity of cyclophosphamide in rats. *Food Chem Toxicol*, 50 (2):109-115.
- Koca T, Akgun Z, Yucel SB, Dag NZ, Teomete M. 2011. Pregnancy a short time after multimodal therapy for bilateral breast cancer: a case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract*, 17 (4):440-443.
- Koren G. 2011. Fetal risks of maternal pharmacotherapy: identifying signals. *Handb Exp Pharmacol*, 205:285-294.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. 1998. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*, 338 (16):1128-1137.
- Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V, Society of O, Gynaecologists of C. 2013. Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 35 (3):263-280.
- Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SV, Meher LK, Modi KD. 2013. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (1):50-59.
- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG, Magnetic Resonance Imaging Screening Study G. 2004. Efficacy of MRI and

- mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*, 351 (5):427-437.
- Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung AC, Wildiers H, collaborators TRs. 2014. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15 (7):689-699.
- Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. 2002. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*, 131 (1):108-110.
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH. 2005. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*, 23 (33):8469-8476.
- Kuijper EA, Ket JC, Caanen MR, Lambalk CB. 2013. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 27 (1):33-63.
- Kumar P, Magon N. 2012. Hormones in pregnancy. *Niger Med J*, 53 (4):179-183.
- Lacher MJ, Geller W. 1966. Cyclophosphamide and vinblastine sulfate in Hodgkin's disease during pregnancy. *JAMA*, 195 (6):486-488.
- Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO. 1994. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*, 331 (1):5-9.
- Lanowska M, Kohler C, Oppelt P, Schmittel A, Gottschalk E, Hasenbein K, Schneider A, Marnitz S. 2011. Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy. *J Perinat Med*, 39 (3):279-285.
- Lau C, Mole ML, Copeland MF, Rogers JM, Kavlock RJ, Shuey DL, Cameron AM, Ellis DH, Logsdon TR, Merriman J, Setzer RW. 2001. Toward a biologically based dose-response model for developmental toxicity of 5-fluorouracil in the rat: acquisition of experimental data. *Toxicol Sci*, 59 (1):37-48.
- Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM, group Ms. 2005. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*, 365 (9473):1769-1778.
- Lee NY, Lee HE, Kang YS. 2014. Identification of p-glycoprotein and transport mechanism of Paclitaxel in syncytiotrophoblast cells. *Biomol Ther (Seoul)*, 22 (1):68-72.
- Lehner R, Strohmer H, Jirecek S, Goharkhay N, Tringler B, Barrada M. 2001. Placental insufficiency and maternal death caused by advanced stage of breast cancer in third trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 99 (2):272-273.
- Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, Holdaway IM, Harvey VJ. 1996. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer*, 67 (6):751-755.
- Leyder M, Laubach M, Breugelmans M, Keymolen K, De Greve J, Foulon W. 2011. Specific congenital malformations after exposure to cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil during the first trimester of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 71 (2):141-144.

- Lim YC, Li L, Desta Z, Zhao Q, Rae JM, Flockhart DA, Skaar TC. 2006. Endoxifen, a secondary metabolite of tamoxifen, and 4-OH-tamoxifen induce similar changes in global gene expression patterns in MCF-7 breast cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 318 (2):503-512.
- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. 1991. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 324 (12):808-815.
- Liu FW, Tewari KS. 2016. New Targeted Agents in Gynecologic Cancers: Synthetic Lethality, Homologous Recombination Deficiency, and PARP Inhibitors. *Curr Treat Options Oncol*, 17 (3):12.
- Loebstein R, Lalkin A, Koren G. 1997. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*, 33 (5):328-343.
- Loibl S. 2008. New Therapeutic Options for Breast Cancer during Pregnancy. *Breast Care (Basel)*, 3 (3):171-176.
- Loibl S. 2009. Adjuvant therapy in patients with breast cancer during pregnancy. *Cancer Treat Res*, 151:317-328.
- Loibl S, Gianni L. 2016. HER2-positive breast cancer. *Lancet*.
- Loibl S, Han SN, Amant F. 2012a. Being Pregnant and Diagnosed with Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*, 7 (3):204-209.
- Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. 2006. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer*, 106 (2):237-246.
- Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B, Kuhl C, Denkert C, von Minckwitz G, Parokonnaya A, Stensheim H, Thomssen C, van Calsteren K, Poortmans P, Berveiller P, Markert UR, Amant F. 2015. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol*, 1 (8):1145-1153.
- Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, Fehm T, Van Calsteren K, Linn SC, Schlehe B, Gziri MM, Westenend PJ, Muller V, Heyns L, Rack B, Van Calster B, Harbeck N, Lenhard M, Halaska MJ, Kaufmann M, Nekljudova V, Amant F. 2012b. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*, 13 (9):887-896.
- Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. 2001. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93 (16):1215-1223.
- Lord CJ, Ashworth A. 2017. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, 355 (6330):1152-1158.
- Lycette JL, Dul CL, Munar M, Belle D, Chui SY, Koop DR, Nichols CR. 2006. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer*, 7 (4):342-344.
- Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA, Jr., Shyamala G, Conneely OM, O'Malley BW. 1995. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev*, 9 (18):2266-2278.
- Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. 2009. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 14 (2):87-98.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- MacCallum J, Cummings J, Dixon JM, Miller WR. 2000. Concentrations of tamoxifen and its major metabolites in hormone responsive and resistant breast tumours. *Br J Cancer*, 82 (10):1629-1635.
- Madaras L, Kovacs KA, Szasz AM, Kenessey I, Tokes AM, Szekely B, Baranyak Z, Kiss O, Dank M, Kulka J. 2014. Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer - a matched case control study. *Pathol Oncol Res*, 20 (3):581-590.
- Mandrawa CL, Stewart J, Fabinyi GC, Walker SP. 2011. A case study of trastuzumab treatment for metastatic breast cancer in pregnancy: fetal risks and management of cerebral metastases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 51 (4):372-376.
- Maru D, Middleton LP, Wang S, Valero V, Sahin A. 2005. HER-2/neu and p53 overexpression as biomarkers of breast carcinoma in women age 30 years and younger. *Cancer*, 103 (5):900-905.
- Mathelin C, Annane K, Dufour P, Liegeois P, Bergerat JP. 2005. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 123 (2):260-262.
- Matsunoki A, Yoshino H, Takayanagi T, Kadoya S, Kotake M, Ishiguro K, Kurokawa M, Morita K, Bandou H, Yamada C, Yamada T. 2008. [Breast cancer during pregnancy--a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 35 (6):991-993.
- McEwan A. 2005. Cancer in pregnancy. *Current Obstetrics and Gynaecology*:402-408.
- McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V. 1995. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*, 173 (4):1337-1342.
- Meattini I, Curigliano G, Terziani F, Becherini C, Airoldi M, Allegrini G, Amoroso D, Barni S, Bengala C, Guarneri V, Marchetti P, Martella F, Piovano P, Vannini A, Desideri I, Tarquini R, Galanti G, Barletta G, Livi L. 2017. SAFE trial: an ongoing randomized clinical study to assess the role of cardiotoxicity prevention in breast cancer patients treated with anthracyclines with or without trastuzumab. *Med Oncol*, 34 (5):75.
- Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ. 1975. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 46 (2):194-196.
- Merkel DE. 1996. Pregnancy and breast cancer. *Semin Surg Oncol*, 12 (5):370-375.
- Meyer-Wittkopf M, Barth H, Emons G, Schmidt S. 2001. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18 (1):62-66.
- Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. 2003. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*, 98 (5):1055-1060.
- Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. 2005. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 23 (4):792-799.
- Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. 2002. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *Oncologist*, 7 (6):547-554.
- Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. 2008a. Use of Platinum Derivatives During Pregnancy. *Cancer*, 113 (11):3069-3074.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. 2008b. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*, 19 (4):607-613.
- Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, Rouzier R. 2010. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*, 21 (2):425-426.
- Mirkin S, Pickar JH. 2015. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data. *Maturitas*, 80 (1):52-57.
- Molckovsky A, Madarnas Y. 2008. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*, 108 (3):333-338.
- Moore HC, Foster RS, Jr. 2000. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol*, 27 (6):646-653.
- Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL, Jr., Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS, Investigators PS. 2015. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 372 (10):923-932.
- Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. 2007. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol*, 8 (6):536-544.
- Morris PG, King F, Kennedy MJ. 2009. Cytotoxic chemotherapy for pregnancy-associated breast cancer: single institution case series. *J Oncol Pharm Pract*, 15 (4):241-247.
- Muller T, Hofmann J, Steck T. 1996. Eclampsia after polychemotherapy for nodal-positive breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 67 (2):197-198.
- Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. 1987. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer*, 60 (5):1143-1150.
- Murphy CG, Mallam D, Stein S, Patil S, Howard J, Sklarin N, Hudis CA, Gemignani ML, Seidman AD. 2012. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer*, 118 (13):3254-3259.
- Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB. 1984. Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. A case report. *JAMA*, 252 (18):2607-2608.
- Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A, Rimes SA, Hortobagyi GN, Valero V, Litton JK. 2014. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*, 16 (6):500.
- Newman LA, Reis-Filho JS, Morrow M, Carey LA, King TA. 2015. The 2014 society of surgical oncology susan g. Komen for the cure symposium: triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 22 (3):874-882.
- Ngu SF, Ngan HY. 2016. Chemotherapy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 33:86-101.
- Nicklas AH, Baker ME. 2000. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*, 27 (6):623-632.
- Nieto Y, Santisteban M, Aramendia JM, Fernandez-Hidalgo O, Garcia-Manero M, Lopez G. 2006. Docetaxel administered during pregnancy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*, 6 (6):533-534.
- Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, Tokuda Y, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Ueno NT. 2012. Loss of human epidermal growth

- factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol*, 30 (6):593-599.
- Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, Hayashi N, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Iijima K, Masuda S, Tsugawa K, Kinoshita T, Nakamura S, Tokuda Y. 2016. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol*, 27 (3):480-487.
- Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. 1994. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*, 12 (5):888-894.
- Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, Frable WJ. 1991. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol*, 35 (6):676-686.
- Noyes RD, Spanos WJ, Jr., Montague ED. 1982. Breast cancer in women aged 30 and under. *Cancer*, 49 (6):1302-1307.
- Nugent P, O'Connell TX. 1985. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg*, 120 (11):1221-1224.
- Nulman I, Laslo D, Fried S, Uleryk E, Lishner M, Koren G. 2001. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer*, 85 (11):1611-1618.
- Oksuzoglu B, Guler N. 2002. An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 104 (1):79.
- Pacifici GM, Nottoli R. 1995. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet*, 28 (3):235-269.
- Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Romond E, Hiller W, Park K, Brown A, Yothers G, Anderson S, Smith R, Wickerham DL, Wolmark N. 2002. Real-world performance of HER2 testing--National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst*, 94 (11):852-854.
- Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, Shapiro CL. 2008. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol*, 26 (9):1567-1569.
- Park D, Yang YH, Choi EK, Yang G, Bae DK, Lee SH, Kim TK, Kyung J, Kim D, Choi KC, Kim YB. 2011. Licorice extract increases cyclophosphamide teratogenicity by upregulating the expression of cytochrome P-450 2B mRNA. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 92 (6):553-559.
- Park D, Jeon JH, Shin S, Joo SS, Kang DH, Moon SH, Jang MJ, Cho YM, Kim JW, Ji HJ, Ahn B, Oh KW, Kim YB. 2009. Green tea extract increases cyclophosphamide-induced teratogenesis by modulating the expression of cytochrome P-450 mRNA. *Reprod Toxicol*, 27 (1):79-84.
- Parodi E, Alluto A, Moggio G, Liberale V, Frigerio M, Sismondi P. 2012. Transient ventricular hypokinesia after in utero anthracyclines exposure: a case-report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25 (2):189-192.
- Pasanen M. 1999. The expression and regulation of drug metabolism in human placenta. *Adv Drug Deliv Rev*, 38 (1):81-97.
- Paskulin GA, Gazzola Zen PR, de Camargo Pinto LL, Rosa R, Graziadio C. 2005. Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 73 (9):634-637.
- Pasqualini JR. 2004. The selective estrogen enzyme modulators in breast cancer: a review. *Biochim Biophys Acta*, 1654 (2):123-143.

- Patterson JS, Settatree RS, Adam HK, Kemp JV. 1980. Serum concentrations of tamoxifen and major metabolite during long-term nolvadex therapy, correlated with clinical response. *Eur J Cancer, Suppl* 1:89-92.
- Pavlidis N, Pentheroudakis G. 2005. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev*, 31 (6):439-447.
- Pavlidis NA. 2000. Cancer and pregnancy. *Ann Oncol*, 11 Suppl 3:247-253.
- Pavlidis NA. 2002. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*, 7 (4):279-287.
- Peccatori F, Martinelli G, Gentilini O, Goldhirsch A. 2004. Chemotherapy during pregnancy: what is really safe? *Lancet Oncol*, 5 (7):398.
- Peccatori FA, Azim HA, Jr., Scarfone G, Gadducci A, Bonazzi C, Gentilini O, Galimberti V, Intra M, Locatelli M, Acaia B, Rossi P, Cinieri S, Calabrese L, Goldhirsch A. 2009. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*, 115 (3):591-594.
- Peck JD, Hulka BS, Poole C, Savitz DA, Baird D, Richardson BE. 2002. Steroid hormone levels during pregnancy and incidence of maternal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11 (4):361-368.
- Pelsang RE. 1998. Diagnostic imaging modalities during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 25 (2):287-300.
- Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Group EGW. 2010. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5:v266-273.
- Pepe GJ, Albrecht ED. 1995. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev*, 16 (5):608-648.
- Pereg D, Lishner M. 2008. Maternal and fetal effects of systemic therapy in the pregnant woman with cancer. *Recent Results Cancer Res*, 178:21-38.
- Pereg D, Koren G, Lishner M. 2008. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev*, 34 (4):302-312.
- Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK, Ornsten T, Schuler-Faccini L. 2001. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res*, 34 (12):1551-1559.
- Peretz B, Peretz T. 2003. The effect of chemotherapy in pregnant women on the teeth of offspring. *Pediatr Dent*, 25 (6):601-604.
- Peters BG, Bray JJ, Masidonski P, Mahon SM. 2001. Issues surrounding adjuvant chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Oncol Nurs Forum*, 28 (4):639-642.
- Petrek JA. 1994. Breast cancer during pregnancy. *Cancer*, 74 (1 Suppl):518-527.
- Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. 1991. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer*, 67 (4):869-872.
- Pfzner BM, Branstetter D, Loibl S, Denkert C, Lederer B, Schmitt WD, Dombrowski F, Werner M, Rudiger T, Dougall WC, von Minckwitz G. 2014. RANK expression as a prognostic and predictive marker in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 145 (2):307-315.
- Pirvulescu C, Mau C, Schultz H, Sperfeld A, Isbruch A, Renner-Lutzkendorf H, Loibl S, Freitag U, Kluhs G, Fleige B, Untch M. 2012. Breast Cancer during Pregnancy: An Interdisciplinary Approach in Our Institution. *Breast Care (Basel)*, 7 (4):311-314.

- Poniecka AW, Krasuski P, Gal E, Lubin J, Howard L, Poppiti RJ. 2001. Granulomatous inflammation of the breast in a pregnant woman: report of a case with fine needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol*, 45 (5):797-801.
- Potluri V, Lewis D, Burton GV. 2006. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer*, 7 (2):167-170.
- Poulet FM, Roessler ML, Vancutsem PM. 1997. Initial uterine alterations caused by developmental exposure to tamoxifen. *Reprod Toxicol*, 11 (6):815-822.
- Poulsen MS, Rytting E, Mose T, Knudsen LE. 2009. Modeling placental transport: correlation of in vitro BeWo cell permeability and ex vivo human placental perfusion. *Toxicol In Vitro*, 23 (7):1380-1386.
- Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. 1990. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene*, 5 (7):953-962.
- Prouillac C, Lecoœur S. 2010. The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: importance of membrane transporters and human models for transfer studies. *Drug Metab Dispos*, 38 (10):1623-1635.
- Puckridge PJ, Saunders CM, Ives AD, Semmens JB. 2003. Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma. *ANZ J Surg*, 73 (7):500-503.
- Pugh DM, Sumano HS. 1982. The anti-implantation action of tamoxifen in mice. *Arch Toxicol Suppl*, 5:209-213.
- Rainey WE, Nakamura Y. 2008. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 108 (3-5):281-286.
- Rainey WE, Rehman KS, Carr BR. 2004. The human fetal adrenal: making adrenal androgens for placental estrogens. *Semin Reprod Med*, 22 (4):327-336.
- Rasenack R, Gaupp N, Rautenberg B, Stickeler E, Prompeler H. 2016. [Case Report on Treatment of Metastatic Breast Cancer with Trastuzumab during Pregnancy]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 220 (2):81-83.
- Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleng P, Nesland JM. 2003. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch*, 443 (1):44-50.
- Rengasamy P. 2016. Congenital Malformations Attributed to Prenatal Exposure to Cyclophosphamide. *Anticancer Agents Med Chem*.
- Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. 1974. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology*, 94 (4):1192-1196.
- Ribeiro G, Jones DA, Jones M. 1986. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg*, 73 (8):607-609.
- Rich TA, Woodson AH, Litton J, Arun B. 2015. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol*, 111 (1):66-80.
- Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. 2005. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*, 23 (18):4192-4197.
- Roberts NJ, Auld BJ. 2010. Trastuzumab (Herceptin)-related cardiotoxicity in pregnancy. *J R Soc Med*, 103 (4):157-159.
- Robinson NR, Atkinson DE, Jones CJ, Sibley CP. 1988. Permeability of the near-term rat placenta to hydrophilic solutes. *Placenta*, 9 (4):361-372.
- Rosenzweig AI, Crews QE, Jr., Hopwood HG. 1964. Vinblastine Sulfate in Hodgkin's Disease in Pregnancy. *Ann Intern Med*, 61:108-112.
- Rugo HS. 2003. Management of breast cancer diagnosed during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol*, 4 (2):165-173.

- Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. 2014. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol*, 211 (1):7-14.
- Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, Hughes KS, Smith BL. 2009. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg*, 198 (4):538-543.
- Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA, American Cancer Society Breast Cancer Advisory G. 2007. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*, 57 (2):75-89.
- Schneider MA, Davies MC, Honour JW. 1993. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertil Steril*, 59 (5):1059-1064.
- Schotte K, Cocquyt V, Van den Broecke R, Dhondt M, Van Belle S. 2000. Breast cancer during pregnancy: cases and review of treatment and prognosis. *Acta Clin Belg*, 55 (2):102-109.
- Sekar R, Stone PR. 2007. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 110 (2 Pt 2):507-510.
- Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. 2001. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol*, 54 (10):762-765.
- Sharma A, Nguyen HS, Lozen A, Sharma A, Mueller W. 2016. Brain metastases from breast cancer during pregnancy. *Surg Neurol Int*, 7 (Suppl 23):S603-606.
- Sharma JB, Pushparaj M, Kumar S, Roy KK, Raina V, Malhotra N. 2009. Successful pregnancy outcome with 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide chemotherapy, and hemostatic radiotherapy with abdominal shielding for metastatic invasive intraductal breast carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*, 279 (3):415-417.
- Sheikh A, Hussain SA, Ghori Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, Sathian B, Mainali P, Al Tamimi DM. 2015. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (6):2177-2185.
- Shen T, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Tavassoli FA. 1999. High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 91 (19):1686-1687.
- Shieh MP, Mehta RS. 2011. Oligohydramnios associated with administration of weekly paclitaxel for triple-negative breast cancer during pregnancy. *Ann Oncol*, 22 (9):2151-2152.
- Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla BV. 2017. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines? *AJP Rep*, 7 (1):e39-e43.
- Shousha S. 2000. Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med*, 124 (7):1053-1060.
- Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. 2007. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy-Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol*, 23 (4):611-613.
- Sibley CP. 1994. Review article: mechanisms of ion transfer by the rat placenta: a model for the human placenta? *Placenta*, 15 (7):675-691.
- Simionescu AA, Median D. 2015. Chemotherapy for Breast Cancer during Pregnancy and Postpartum: A Retrospective Descriptive Study. *Farmacologia*, 63 (3):417-421.

- Skrablin S, Banovic V, Matkovic V. 2007. Adriamycin and cyclophosphamide chemotherapy in advanced breast cancer in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 133 (2):251-252.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235 (4785):177-182.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344 (11):783-792.
- Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. 2003. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol*, 189 (4):1128-1135.
- Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. 2001. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol*, 83 (3):599-600.
- Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U, Schinkel AH, Smit JW, Meijer DK, Borst P, Nooijen WJ, Beijnen JH, van Tellingen O. 1997. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (5):2031-2035.
- St-Pierre MV, Ugele B, Gambling L, Shiverick KT. 2002. Mechanisms of drug transfer across the human placenta-a workshop report. *Placenta*, 23 Suppl A:S159-164.
- Stadler HE, Knowles J. 1971. Fluorouracil in pregnancy: effect on the neonate. *JAMA*, 217 (2):214-215.
- Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. 2005. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis. *Hum Reprod*, 20 (6):1511-1515.
- Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. 2009. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol*, 27 (1):45-51.
- Stephens JD, Golbus MS, Miller TR, Wilber RR, Epstein CJ. 1980. Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*, 137 (6):747-749.
- Sule EA, Ewemade F. 2015. Management of pregnancy associated breast cancer with chemotherapy in a developing country. *Int J Surg Case Rep*, 17:117-120.
- Sweiry JH, Yudilevich DL. 1985. Transport of folates at maternal and fetal sides of the placenta: lack of inhibition by methotrexate. *Biochim Biophys Acta*, 821 (3):497-501.
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. 2004. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet*, 43 (8):487-514.
- Takagi A, Nishimura T, Akashi T, Tomi M, Nakashima E. 2016. Contribution of equilibrative nucleoside transporter (ENT) 2 to fluorouracil transport in rat placental trophoblast cells. *Drug Metab Pharmacokinet*.
- Tan W, Zhang W, Strasner A, Grivennikov S, Cheng JQ, Hoffman RM, Karin M. 2011. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling. *Nature*, 470 (7335):548-553.
- Tartakover-Matalon S, Mizrahi A, Epstein G, Shneifi A, Drucker L, Pomeranz M, Fishman A, Radnay J, Lishner M. 2010. Breast cancer characteristics are modified by first trimester human placenta: in vitro co-culture study. *Hum Reprod*, 25 (10):2441-2454.

- Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. 1997. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*, 350 (9072):183.
- Thomas PR, Biochem D, Peckham MJ. 1976. The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. *Cancer*, 38 (3):1443-1451.
- Tobias JS, Bloom HJ. 1980. Doxorubicin in pregnancy. *Lancet*, 1 (8171):776.
- Turchi JJ, Villasis C. 1988. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer*, 61 (3):435-440.
- Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. 2009. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health*, 54 (5):357-363.
- Ushigome F, Takanaga H, Matsuo H, Yanai S, Tsukimori K, Nakano H, Uchiumi T, Nakamura T, Kuwano M, Ohtani H, Sawada Y. 2000. Human placental transport of vinblastine, vincristine, digoxin and progesterone: contribution of P-glycoprotein. *Eur J Pharmacol*, 408 (1):1-10.
- Vahakangas K, Myllynen P. 2009. Drug transporters in the human blood-placental barrier. *Br J Pharmacol*, 158 (3):665-678.
- Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, Mauri D. 2010. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv*, 65 (12):786-793.
- van Bommel EF, Hendriksz TR, Huiskes AW, Zeegers AG. 2006. Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med*, 144 (2):101-106.
- Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, Halaska M, Vergote I, Ottevanger N, Amant F. 2010. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol*, 28 (4):683-689.
- van der Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhoek J, Gribnau FW, Russel FG. 1998. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci*, 20 (4):139-148.
- van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD, Amant F. 2014. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol*, 25 (10):2059-2065.
- Vandenput I, Vergote I, Amant F, Neven P, Paridaens R, Christiaens MR. 2006. Aromatase inhibitors in premenopausal women: the need for proper contraceptive counseling. *Breast J*, 12 (5):507-508.
- Verma S, Joy AA, Rayson D, McLeod D, Brezden-Masley C, Boileau JF, Gelmon KA. 2013. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer. *Oncologist*, 18 (11):1153-1166.
- Vetter G, Zimmermann F, Bruder E, Schulzke S, Hosli I, Vetter M. 2014. Aggressive Breast Cancer during Pregnancy with a Rare Form of Metastasis in the Maternal Placenta. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 74 (6):579-582.
- Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. 2009. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 147 (1):9-14.
- Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. 2011. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol*, 20 (4):e175-185.

- Wan X, Zheng X, Pang X, Zhang Z, Jing T, Xu W, Zhang Q. 2015. The potential use of lapatinib-loaded human serum albumin nanoparticles in the treatment of triple-negative breast cancer. *Int J Pharm*.
- Warraich Q, Smith N. 2009. Herceptin therapy in pregnancy: continuation of pregnancy in the presence of anhydramnios. *J Obstet Gynaecol*, 29 (2):147-148.
- Waterston AM, Graham J. 2006. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol*, 24 (2):321-322.
- Watson WJ. 2005. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol*, 105 (3):642-643.
- Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. 2008. Untitled. *Reproductive Toxicology*, 25 (3):390-391.
- Weisz B, Schiff E, Lishner M. 2001. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update*, 7 (4):384-393.
- Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. 2004. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther*, 4 (5):889-902.
- Westenend PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ, Liem SJ. 2001. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. *Cancer*, 93 (2):146-150.
- Wetendorf M, DeMayo FJ. 2014. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int J Dev Biol*, 58 (2-4):95-106.
- Wiebe VJ, Sipila PE. 1994. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 16 (2):75-112.
- Willemse PH, van der Sijde R, Sleijfer DT. 1990. Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol*, 36 (2):281-284.
- Williams SF, Bitran JD. 1985. Cancer and pregnancy. *Clin Perinatol*, 12 (3):609-623.
- Williams SF, Schilsky RL. 2000. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol*, 27 (6):618-622.
- Wilson JG. 1971. Use of rhesus monkeys in teratological studies. *Fed Proc*, 30 (1):104-109.
- Witzel ID, Muller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. 2008. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol*, 19 (1):191-192.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF, American Society of Clinical O, College of American P. 2013. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31 (31):3997-4013.
- Wong AS, Lim EH, Robless PA, Back MF, Wang SC, Ang BK, Lim SE. 2007. A pregnant lady with aggressive breast cancer. *Ann Acad Med Singapore*, 36 (6):448-449.
- Woo JC, Yu T, Hurd TC. 2003. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*, 138 (1):91-98; discussion 99.
- Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Theriault RL. 2001. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*, 92 (10):2523-2528.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. 2006. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*, 239 (1):52-60.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R. 2013. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 121 (2 Pt 1):337-343.
- Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, Koren G. 1993. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Teratog Carcinog Mutagen*, 13 (3):139-143.
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. 1992a. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*, 152 (3):573-576.
- Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, Koren G. 1992b. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 166 (3):781-787.

10 Anhang

10.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Doxorubicin zur Therapie des PABC

Tab. 2: Epirubicin zur Therapie des PABC

Tab. 3: Mitoxantron zur Therapie des PABC

Tab. 4: 5-Fluorouracil zur Therapie des PABC

Tab. 5: Methotrexat zur Therapie des PABC

Tab. 6: Melphalan zur Therapie des PABC

Tab. 7: Docetaxel zur Therapie des PABC

Tab. 8: Paclitaxel zur Therapie des PABC

Tab. 9: Vincristin zur Therapie des PABC

Tab. 10: Vinorelbin zur Therapie des PABC

Tab. 11: Tamoxifen zur Therapie des PABC

Tab. 12: Goserelin zur Therapie des PABC

Tab. 13: Trastuzumab zur Therapie des PABC

Tab. 14: Lapatinib zur Therapie des PABC

10.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Inzidenzen verschiedener maligner Erkrankungen während der Schwangerschaft.
Modifiziert nach: Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Group EGW. 2010. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 21 Suppl 5: v266-273.
- Abb. 2: Kritische Perioden der pränatalen Entwicklung
Cardonick E, Iacobucci A. 2004. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol, 5 (5):283-291.
- Abb. 3: Estradiolanstieg während der Schwangerschaft.
Modifiziert nach: CENSA - Centrum für Speichelanalyse. <http://www.censa.de/typischewerte/schwangerschaftswerte/schwangerschaftswerte.html> (08.05.2015).
- Abb. 4: Estriolanstieg während der Schwangerschaft.
Modifiziert nach: CENSA - Centrum für Speichelanalyse. <http://www.censa.de/typischewerte/schwangerschaftswerte/schwangerschaftswerte.html> (08.05.2015).
- Abb. 5: Progesteronanstieg während der Schwangerschaft.
Modifiziert nach: CENSA - Centrum für Speichelanalyse. <http://www.censa.de/typischewerte/schwangerschaftswerte/schwangerschaftswerte.html> (08.05.2015).
- Abb. 6: Typische schwangerschaftsabhängige Veränderungen hinsichtlich wirksamer Arzneimittelspiegel der Anthrazykline und Taxane dargestellt als AUC und C_{max} im Vergleich zu Nichtschwangeren.

van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD, Amant F. 2014. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol*, 25 (10):2059-2065.

Abb. 7:

Angriffspunkte verschiedener Target-Agents am HER2-Signalweg

Loibl S, Gianni L. 2016. HER2-positive breast cancer. *Lancet*.

10.3 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sophia Samira Goller
Geboren: am 04.05.1992 in Münchberg
Wohnhaft in: 95236 Stambach, Frankenstraße 20
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung:

11/2017: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung („sehr gut“)
10/2016: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung („sehr gut“)
10/2013- 07/2016: Friedrich- Schiller- Universität Jena, klinisches Studium
10/2013: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung („gut“)
10/2011 – 07/2013: Friedrich- Schiller- Universität Jena, vorklinisches Studium
05/2011: Allgemeine Hochschulreife (1,2)
09/2002- 05/2011: Gymnasium Münchberg

Praktische Erfahrungen:

07/2017- 10/2017 Klinikum Bogenhausen, München, Innere Medizin, PJ
03/2017- 07/2017 Universitätsklinikum Würzburg, Pädiatrie, PJ
11/2016- 02/2017 Universitätsspital Basel, Schweiz, Chirurgie, PJ
02/2016- 03/2016 Sultan Qaboos University Hospital Muscat, Oman,
Kardiologie, Famulatur
08/2015- 09/2015 Hausarztpraxis Dr. Grimm, Münchberg, Famulatur
07/2015- 08/2015 Universitätsklinikum Jena, Radiologie, Famulatur
08/2014- 09/2014 Kliniken HochFranken Münchberg, Chirurgie, Famulatur
02/2014- 03/2014 Kliniken HochFranken Münchberg, Chirurgie, Famulatur

Stambach, den 04.12.2017

10.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Udo Markert, cand. Dr. rer. nat. Karolin Fröhlich

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Stammbach, den 04.12.2017

10.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen:

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Udo Markert für die Überlassung dieses Themas. Ihm und Frau cand. Dr. rer. nat. Karolin Fröhlich danke ich für die umfassende und motivierende Betreuung sowie die stets hilfreiche Kritik und Unterstützung bei der Lösung aller im Verlauf aufgetretenen Fragen und Probleme.

Von Herzen danke ich meinen Eltern Dr. Karola und Karl-Heinz Goller, sowie meinen Großeltern Hannelore und Alfred Menzel. Danke für allen moralischen Beistand, Eure Begleitung und Liebe in all den Jahren.

Danke sagen möchte ich zudem meiner Schwester Mara Goller, für die unvergessliche Zeit, die wir während unserer gemeinsamen Studienzeit in Jena hatten, für unser tolles schwesterliches Verhältnis und alle gemeinsamen Erlebnisse, die uns verbinden.

Des Weiteren danke ich allen Freunden und Verwandten, die mich in meiner Studienzeit und auch sonst begleitet und unterstützt haben.