

Paweł Basta

Received: 20.03.2014

Accepted: 08.04.2014

Published: 30.04.2014

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka piersi u kobiet ciężarnych

Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society
on the diagnosis and treatment of breast cancer during pregnancy

Рекомендации Польского общества онкологической гинекологии
по диагностике и лечению рака молочной железы у беременных женщин

I Katedra Chirurgii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Kulig
Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Antoni Basta
Correspondence to: Dr n. med. Paweł Basta, Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie,
ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 85 84, e-mail: pbasta@cm-uj.krakow.pl
Source of financing: Department own sources

WPROWADZENIE

Rak piersi jest drugim najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym w ciąży (po raku szyjki macicy). Częstość występowania tej choroby wynosi od 1 na 3000–10 000 ciąż⁽¹⁾. W literaturze spotyka się sprzeczne doniesienia na temat wpływu ciąży na rokowanie pacjentek z rakiem piersi. Niektóre badania wykazały, że ciąża, jako stan fizjologiczny, nie stanowi niekorzystnego czynnika rokowniczego dla przebiegu raka piersi, podobnie jak nie wpływa niekorzystnie rokowniczo opóźnienie rozpoznania raka piersi wynikające z trwającej ciąży^(2–5). Istnieją jednak i takie prace, które wskazują na niezależny, obciążający wpływ ciąży na rokowanie chorych z rakiem piersi^(6–8).

W tym kontekście należy zauważyć, że rozpoznanie raka piersi w okresie ciąży zwiększa złożoność zaleceń leczenia raka. Stąd optymalne leczenie kobiet w ciąży chorych na raka piersi jest trudne i nie w pełni doprecyzowane. Podstawowe problemy, jakie pojawiają się w tej sytuacji, to wpływ leków na rozwijający się płód i długoterminowe powikłania po ekspozycji na leki przeciwnowotworowe. W niniejszej pracy, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, skupiono się na kluczowych zagadnieniach

INTRODUCTION

Breast cancer is the second most common malignant tumor in pregnant women (followed by cervical cancer). It is diagnosed in 1 out of 3000–10 000 pregnancies⁽¹⁾. The relevant literature contains conflicting reports on the influence of pregnancy on the prognosis of patients with breast cancer. Some studies have shown that as a physiological condition pregnancy is not an adverse prognostic factor for breast cancer and neither is delay in diagnosis due to ongoing pregnancy^(2–5). However, other studies suggest that pregnancy has an independent aggravating impact on the prognosis of breast cancer patients^(6–8). In this context, it should be noted that diagnosis of breast cancer during pregnancy increases the complexity of cancer treatment recommendations. Hence, the optimal management of pregnant women with breast cancer is difficult and not well established. The main problems include the impact of drugs on the developing fetus and long-term complications after exposure to antineoplastic drugs.

This paper, taking into consideration all available data, focuses on key issues regarding treatment procedures in pregnant breast cancer patients.

dotyczących postępowania terapeutycznego u kobiet z rakiem piersi w trakcie ciąży.

DIAGNOSTYKA I STOPNIOWANIE RAKA PIERSI W CIĄŻY

Ciąża wywołuje wiele zmian w piersiach w postaci zwiększonej wielkości i gęstości tkanki piersi, co może utrudniać rozpoznanie rozwijającego się guza⁽⁹⁾.

BADANIA OBRAZOWE

Mammografia może być stosowana w czasie ciąży, pod warunkiem właściwego ekranowania płodu. Dawkę promieniowania szacuje się na 0,4 mrad, co jest wartością mniejszą niż poziom 5 rad, który, jak przyjęto, wiąże się z rozwojem wad u płodu^(10,11). Jednak zwiększona gęstość piersi podczas ciąży zdecydowanie obniża skuteczność tego badania. W tych przypadkach metodę z wyboru stanowi ultrasonografia, gdyż pozwala uniknąć narażenia płodu na promieniowanie jonizujące, ale przede wszystkim jej czułość i specyficzność nie ulegają istotnemu obniżeniu w związku z rozwijającą się ciążą. Yang i wsp. byli w stanie zidentyfikować z powodzeniem 100% guzów złośliwych piersi oraz zmian w węzłach pachowych u 18 spośród 20 kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi podczas ciąży⁽¹²⁾. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego jest wartościową metodą wykrywczą raka piersi, również u chorych będących w ciąży, wymaga jednak użycia gadoliny. Istnieją badania na modelach zwierzęcych, które wykazują, że kontrast ten wnika do łożyska i odpowiada za wady płodu⁽¹³⁾. Stąd badanie za pomocą rezonansu magnetycznego z użyciem gadoliny jest przeciwwskazane w I trymestrze ciąży, a zasadniczo powinno być zarezerwowane na czas po porodzie^(14,15). Sytuacja ta może się zmienić po wprowadzeniu do użycia kontrastów nieprzenikających przez barierę łożyskowo-maciczną, nad którymi trwają intensywne prace.

BIOPSJA

Obrazowanie gruczołów piersiowych i biopsja tego narządu mogą być wykonywane odpowiednio podczas jednej sesji diagnostycznej. Chociaż opisano przypadek przetoki mlecznej po biopsji gruboigłowej⁽¹⁶⁾, stanowi ona metodę z wyboru w przypadku podejrzenia raka piersi u ciężarnej⁽¹⁷⁾. Patomorfolog powinien otrzymać informację, że próbka pochodzi z biopsji piersi kobiety, która jest aktualnie w ciąży. Protokół badania histopatologicznego materiału pochodzącego z takiej biopsji zawiera standardowo ocenę ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER-2) oraz współczynnik proliferacji Ki-67. Taki zestaw informacji pozwala na określenie surogatu podtypu molekularnego raka piersi według aktualnie przyjętych wytycznych na konferencji St. Gallen w 2013 roku⁽¹⁸⁾.

DIAGNOSIS AND GRADING OF BREAST CANCER IN PREGNANT WOMEN

Pregnancy causes many changes in the breasts including increased size and density of the breast tissue which may hinder the detection of a growing tumor⁽⁹⁾.

IMAGING TESTS

Mammography can be used during pregnancy on condition that the fetus is properly shielded. The radiation dose is estimated at 0.4 mrad, which is a value below the 5 rad level assumed to be associated with the development of fetal defects^(10,11). However, the increased density of breast tissue during pregnancy significantly may reduce the effectiveness of mammography. In such cases ultrasonography becomes the method of choice not only because it prevents fetal exposure to ionizing radiation, but primarily because the sensitivity and specificity of this test is not significantly reduced as the pregnancy develops. Yang *et al.* were able to detect 100% of malignant breast tumors and changes in axillary nodes in 18 out of 20 women with breast cancer diagnosed during pregnancy⁽¹²⁾. Magnetic resonance imaging is a valuable breast cancer detection method including pregnant patients but it requires the use of gadolinium. Studies conducted on animal models revealed that the contrast medium penetrates into the placenta and causes fetal defects⁽¹³⁾. Hence magnetic resonance imaging with gadolinium is contraindicated in the first trimester and should be postponed until the post-birth period^(14,15). This approach may change after the introduction of contrast agents that do not cross the placenta-uterine barrier which are currently under intense research.

BIOPSY

Breast imaging and biopsy can be performed accordingly during one diagnostic session. Although there is a described case of milk fistula after core needle biopsy⁽¹⁶⁾, it still remains a preferred breast cancer detection method in pregnant patients⁽¹⁷⁾. The pathologist should be informed that the sample comes from a biopsy of the breast of a currently pregnant woman. Histopathological examination report of the material derived from such a biopsy typically includes an assessment of the expression of estrogen receptors, progesterone receptors, human epidermal growth factor receptor (HER-2) and Ki-67 proliferation marker. This set of data allows to specify the surrogate for a molecular breast cancer subtype according to the guidelines adopted at the St. Gallen conference in 2013⁽¹⁸⁾.

ASSESSMENT OF SEVERITY

The severity and type of cancer should be clearly defined in order to determine a proper treatment plan.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Stopień zaawansowania i typ raka powinny zostać precyzyjnie zdefiniowane w celu określenia właściwego planu leczenia. Uzyskanie optymalnej informacji o stopniu zaawansowania choroby u matki przy jednoczesnym ograniczeniu ekspozycji płodu na promieniowanie jest celem nadrzędnym przy wyborze metody stopniowania. Dokładny wywiad, badanie przedmiotowe, pełny profil morfologii i kompleksowy panel metaboliczny należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia. U ciężarnej przed rozpoczęciem chemioterapii z użyciem antracyklin uzasadnione jest przeprowadzenie badania echokardiograficznego. Ponieważ głównymi miejscami choroby przerzutowej są kości, płuca i wątroba, wytyczne przewidują wykonanie USG jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej z ekranowaniem macicy do oceny choroby przerzutowej u kobiet z podejrzeniem III lub IV stopnia zaawansowania raka piersi⁽⁹⁾. Tomografia komputerowa i scyntygrafia kości nie są zalecane jako rutynowe badania pacjentek w ciąży z powodu obaw o ekspozycję płodu na promieniowanie. Zmiany podejrzane o charakter przerzutowy powinny być w miarę możliwości weryfikowane w biopsji, w celu potwierdzenia tego rozpoznania.

Ocena płodu musi być przeprowadzana przez lekarza położnika przed rozpoczęciem terapii. Ponadto częścią planu leczenia chorej powinny być regularne, kontrolne badania ultrasonograficzne w celu oceny płodu, płynu owodniowego oraz funkcji łożyska.

PROCEDURY CHIRURGICZNE

Chirurgiczna resekcja to podstawa leczenia wczesnego raka piersi zdiagnozowanego u ciężarnych^(19,20). Zmodyfikowana radykalna mastektomia stanowi standard leczenia w I trymestrze. Warto zauważyć, że chirurgia oszczędzająca pierś nie jest przeciwwskazana w I trymestrze ciąży, ale ze względu na potencjalny niekorzystny wpływ opóźnienia radioterapii w tych przypadkach preferuje się mastektomię. Chirurgia oszczędzająca pierś może być z powodzeniem stosowana w II i III trymestrze; konieczną w tym przypadku uzupełniającą radioterapię pooperacyjną można przesunąć na okres po porodzie^(20,21).

W tym kontekście należy zauważyć, że operacja jest bezpieczna i może być wykonywana w każdym trymestrze z minimalnym ryzykiem dla płodu; w szczególności po 12. tygodniu ryzyko utraty ciąży ocenia się jako minimalne^(22,23).

Mastektomia z jednoczesową rekonstrukcją piersi jako postępowanie chirurgiczne u chorych z rakiem piersi zyskuje coraz liczniejszą rzeszę zwolenników. Jednak brak danych na temat takiego postępowania u kobiet w czasie ciąży skłania do ostrożności w tej sytuacji. Z uwagi na znaczące wydłużenie procedury chirurgicznej związanej z częścią rekonstrukcyjną oraz potencjalnie większe ryzyko powikłań pooperacyjnych u ciężarnych

Obtaining optimal information on the progress of the disease in the mother while limiting fetal exposure to radiation is the primary goal in selecting a staging method. A thorough medical history, a physical examination, a complete blood count profile and a comprehensive metabolic panel should be performed prior to the treatment. Before administering chemotherapy with anthracyclines in a pregnant patient it is reasonable to perform echocardiography. As bones, lungs and liver are the focal metastatic sites, the guidelines provide for the performance of abdominal ultrasound and chest X-ray with shielding of the uterus for the detection of metastatic disease in women with suspected stage III or stage IV breast cancer⁽⁹⁾. Computed tomography and bone scintigraphy are not recommended as routine tests during pregnancy for fears concerning fetal exposure to radiation. If possible, suspected metastases should be verified by biopsy.

Fetal assessment must be performed by an obstetrician prior to the treatment. The treatment plan should also include regular follow-up ultrasound tests to monitor the fetus, amniotic fluid and the function of the placenta.

SURGICAL PROCEDURES

Surgical resection is the primary treatment of early breast cancer diagnosed in pregnant women^(19,20). Modified radical mastectomy is a standard treatment in the first trimester of pregnancy. It is noteworthy that breast-conserving surgery is not contraindicated during the first trimester, but because of the potential adverse effects of the delay in radiation therapy, mastectomy is considered in these cases. Breast-conserving surgery can be successfully performed in the second and third trimester – the necessary complementary postoperative radiotherapy which follows it can be postponed until the postpartum period^(20,21).

In this context it should be noted that surgery is a safe procedure and can be performed in all trimesters with minimal risk to the fetus – after the 12th week of pregnancy, in particular, the risk is assessed as minimal^(22,23).

As a surgical procedure in breast cancer patients, mastectomy with immediate breast reconstruction is gaining an ever growing group of supporters. However, a lack of data on performing this procedure during pregnancy prompts a cautious approach. Due to a much longer duration of the surgery caused by the reconstructive part and a potentially higher risk of postoperative complications in pregnant patients, it is safer to perform breast reconstruction after delivery⁽²⁴⁾.

There are insufficient data regarding sentinel lymph node biopsy in pregnant women. At the University of Texas – MD Anderson Cancer Center no complications were observed during the application of this procedure⁽¹⁷⁾. The estimated fetal radiation dose for technetium 99mTc is low and amounts to 4.3 mGy⁽²⁵⁾. There are some concerns regarding the use of a dye (Patent Blau, Isosulfan Blue) due to unknown effects it may have on the fetus

chorujących na raka piersi bezpieczniej jest rekonstrukcję wykonać po porodzie⁽²⁴⁾.

Istnieją ograniczone dane dotyczące oznaczania węzła wartowniczego w czasie ciąży. W University of Texas – MD Anderson Cancer Center nie stwierdzono żadnych powikłań podczas stosowania tej metody⁽¹⁷⁾. Szacunkowa dawka ekspozycji promieniowania dla płodu przy wykorzystaniu technetu ^{99m}Tc jest niska i wynosi 4,3 mGy⁽²⁵⁾. Istnieją pewne obawy dotyczące użycia barwnika (Patent Blau, Isosulfan Blue) z powodu nieznanych skutków dla płodu i ryzyka anafilaksji u pacjentki⁽²⁶⁾. Częściowym rozwiązaniem tego problemu jest podanie sterydów przed zastosowaniem znacznika barwnego, co obniża ryzyko anafilaksji⁽²⁷⁾.

Cardonick i wsp. opisali oznaczanie węzła wartowniczego u 30 pacjentek, z których większość otrzymała jedynie znacznik radioaktywny, bez barwnika. Spośród tej grupy dwie kobiety, u których procedurę wykonano w I trymestrze, poroniły, a troje dzieci urodziło się z niską masą ciała. U dwóch noworodków stwierdzono obecność wad wrodzonych: bezobjawowej przetoki tętnicy płucnej oraz wodogłowie. Jednak matki tych dzieci były narażone na ekspozycję innych leków i substancji podczas ciąży. Aktualnie zaleca się wykonywanie oznaczania węzła wartowniczego u chorych na raka piersi w ciąży jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach z pewnym doświadczeniem w tym zakresie, najlepiej w ramach trwających badań klinicznych⁽²⁸⁾.

RADIOTERAPIA

Radioterapia nie jest korzystna w okresie ciąży z powodu teratogenicznego działania na płód, dlatego istnieje ogólna zgoda na jej odroczenie do czasu po porodzie^(1,19,24). W I trymestrze (przed zakończeniem organogenezy) radioterapia może być powiązana ze śmiercią płodu, poważnymi wadami, mikrocefalią, wewnątrzmacicznym opóźnieniem wzrostu, opóźnieniem umysłowym i zaburzeniami hematologicznymi⁽²⁹⁾. Radioterapia uzupełniająca piersi nigdy nie jest „pilną” procedurą, stąd jej odroczenie to właściwa decyzja, z uwagi na potencjalne zagrożenia dla płodu. Biologiczne działanie tej metody zależy od okresu ciąży, dawki promieniowania i obszaru w polu napromieniowanym płodu. Międzynarodowa Komisja Ochrony Radiologicznej za nieistotną dla płodu dawkę uważa mniejszą niż 1 mGy, stąd dawki rzędu kilku mGy są dopuszczalne i nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych⁽³⁰⁾.

Alternatywną dla radioterapii wiązką zewnętrzną wydaje się radioterapia śródoperacyjna wiązką elektronów (ELIOT) w trakcie leczenia operacyjnego z zachowaniem piersi. Podczas I i II trymestru ciąży ELIOT może być stosowana jako część operacji oszczędzającej piersi. Po 30. tygodniu ciąży, gdy płód znajduje się znacznie bliżej piersi w porównaniu z wcześniejszymi etapami, ELIOT jest mniej bezpieczny⁽³¹⁾.

and a risk of anaphylactic maternal reaction⁽²⁶⁾. A partial solution to this problem is the administration of steroids before using a colored marker, which reduces the risk of anaphylaxis⁽²⁷⁾.

Cardonick *et al.* described sentinel lymph node biopsy in 30 patients, most of whom did not receive the dye but only a radioactive marker. Of this group, two women in whom the procedure was performed in the first trimester miscarried, and three babies were born with low birth weight. The presence of congenital malformations – asymptomatic pulmonary artery fistula and hydrocephalus – was revealed in two other babies. However, the mothers of these babies were at risk of exposure to other drugs and substances during pregnancy. Currently, it is recommended to perform sentinel lymph node biopsy in pregnant breast cancer patients only in specialized centers with certain experience in this field, preferably within ongoing clinical trials⁽²⁸⁾.

RADIATION THERAPY

Radiation therapy is not favored during pregnancy because of its teratogenic effects on the fetus, hence, there is a general agreement to postpone it until after delivery^(1,19,24). In the first trimester (before the end of organogenesis), radiotherapy be related to fetal death, serious malformations, microcephaly, intrauterine growth retardation, mental retardation and hematologic disorders⁽²⁹⁾. Adjuvant radiotherapy to the breast is never an “urgent” procedure, hence postponing it is reasonable given the potential risk to the fetus. The biological effect of this method depends on the stage of the pregnancy, radiation dose and the irradiated area in the fetus. According to the International Commission on Radiological Protection, a negligible fetal dose is less than 1 mGy, hence doses of several mGy are acceptable and do not increase the risk of congenital malformations⁽³⁰⁾.

What seems as an alternative to external beam radiotherapy is intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT) performed during breast-conserving surgery. During the first and second trimester ELIOT may be used as part of breast-conserving surgery. After the 30th week of pregnancy when the fetus is located much closer to the breast as compared to earlier stages, the ELIOT technique is less safe⁽³¹⁾.

CHEMOTHERAPY

Chemotherapy plays a crucial role in improving the survival of patients with breast cancer. The decision to administer chemotherapy in pregnant women with breast cancer should follow the same guidelines as applied to non-pregnant patients. The method is contraindicated in the first trimester because of possible potential teratogenic effect of drugs on organogenesis. During this period chemotherapy carries the greatest risk of fetal

CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia odgrywa kluczową rolę w poprawie przeżywalności pacjentów z rakiem piersi. Przy podejmowaniu decyzji o podaniu chemioterapii ciężarnym z rakiem piersi należy stosować takie same wytyczne jak u chorych niebędących w ciąży. Metoda ta jest przeciwwskazana w I trymestrze ze względu na możliwość potencjalnie teratogennego wpływu leków na organogenezę. W tym okresie istnieje największe ryzyko wad wrodzonych u płodu lub jego obumarcia i poronienia związane z zastosowaniem chemioterapii. Z tego powodu, jakkolwiek nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii w I trymestrze, zaleca się unikać jej podawania w tym krytycznym dla płodu okresie, czyli przede wszystkim między 10. dniem a 12. tygodniem po implantacji. Istnieją natomiast badania, w których potwierdzono bezpieczeństwo niektórych leków stosowanych w chemioterapii w II i III trymestrze ciąży^(32,33). Według tych doniesień chemioterapia w I trymestrze ciąży wiąże się z 20–30-procentowym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych u płodu, spada zaś do 1,3%, jeżeli była podawana w III trymestrze⁽³²⁾.

W tym kontekście należy podkreślić, że choć ciąża zmienia farmakokinetykę leków cytotoksycznych, jak również powoduje fizjologiczne przesunięcia w objętości osocza, zwiększa klirens wątrobowy i nerkowy, powoduje zmiany w poziomach albumin w surowicy i zmniejsza opróżnianie żołądka, to nie istnieją obecnie badania uzasadniające zmiany w dawkowaniu tych leków. Dlatego też dawki u ciężarnych nie powinny różnić się od tych stosowanych poza ciążą⁽²⁴⁾.

U pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (T3–4 lub z obecnymi przerzutami w węzłach chłonnych) chemioterapię systemową można podać przed zabiegiem operacyjnym (neoadiuwantowa chemioterapia) w celu zmniejszenia masy guza i uzyskania lepszych wyników leczenia. Neoadiuwantową chemioterapię można także stosować u kobiet w ciąży, które chcą uniknąć mastektomii. Takie podejście zapewnia odroczenie operacji na okres okołoporodowy lub po porodzie. Również radioterapia w takiej sytuacji najczęściej przeprowadzana jest bezpiecznie po porodzie⁽²⁰⁾.

Chemioterapia uzupełniająca ma zastosowanie przede wszystkim u kobiet przed menopauzą przy średnicy guza pierwotnego >1 cm lub z przerzutami do węzłów chłonnych albo w nowotworach nisko zróżnicowanych (cecha G3), receptorowo (ER, PgR) negatywnych, HER-2-dodatnich, z wysokim wskaźnikiem indeksu proliferacji (Ki-67)⁽³⁴⁾.

Podkreślić należy, że nie ma badań z randomizacją oceniających bezpieczeństwo stosowania różnych schematów chemioterapii w raku piersi w ciąży. Informacje dotyczące skutków chemioterapii podawanej ciężarnym są w dużej mierze opracowane na podstawie opisów przypadków i serii niewielkich badań⁽³⁵⁾.

birth defects, fetal death and miscarriage. For this reason, although no clinical studies have been done on the administration of chemotherapy in the first trimester, it is recommended to avoid it then as this period – particularly between the 10th day and 12th week after implantation – is critical to the fetus. However, some studies confirmed the safety of certain drugs used in chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy^(32,33). According to these reports, chemotherapy administered in the first trimester is related to 20–30% risk of congenital fetal malformations, but drops to 1.3% if administered in the third trimester⁽³²⁾.

In this context, it should be noted that although pregnancy alters the pharmacokinetics of cytotoxic drugs as well as causes physiological shifts in plasma volume, increases hepatic and renal clearance, alters albumin levels of the serum and reduces gastric emptying, there are currently no studies justify a change in the dosage of these drugs. Therefore, dosages in pregnant patients should not differ from those used outside of pregnancy⁽²⁴⁾.

In patients with locally advanced breast cancer (T3–4 or with metastases to the lymph nodes) systemic chemotherapy may be administered prior to surgery (neoadjuvant chemotherapy) in order to reduce the mass of the tumor and achieve better treatment results. Neoadjuvant chemotherapy may also be used in pregnant women who wish to avoid mastectomy. This approach guarantees the postponement of the surgery until the perinatal or postpartum period. In this situation radiotherapy is usually safely performed also after delivery⁽²⁰⁾.

Adjuvant chemotherapy is used primarily in premenopausal women with primary tumor diameter >1 cm or and with metastases to the lymph nodes, or with poorly differentiated tumors (G3), receptor (ER, PgR) negative, HER-2-positive, with a high rate of the proliferation index (Ki-67)⁽³⁴⁾.

It should be emphasized that there are no randomized controlled trials evaluating the safety of different chemotherapy regimens for breast cancer during pregnancy. Data on the effects of chemotherapy administered to pregnant patients is largely based on case reports and case series⁽³⁵⁾.

ANTHRACYCLINES

Chemotherapy regimens based on anthracyclines, which are the most widely used drugs in the treatment of breast cancer, were shown to be associated with a favorable safety profile when administered during pregnancy⁽³⁶⁾. The most commonly used regimens in the adjuvant treatment process comprise 5-fluorouracil combined with doxorubicin (5-FU-A) and epirubicin or doxorubicin in combination with cyclophosphamide (E or AC). It is worth noting that there are no significant differences in the aforementioned regimens regarding maternal toxicity, short- or long-term toxicity to the fetus and

ANTRACYKLINY

W schematach chemioterapii opartych na antracyklinach, czyli lekach najczęściej stosowanych w przypadku raka piersi, wykazano, że są one związane z korzystnym profilem bezpieczeństwa przy podawaniu w okresie ciąży⁽³⁶⁾. Najbardziej powszechne schematy leczenia w terapii adiuwantowej obejmują 5-fluorouracyl w połączeniu z doksorubicyną (5-FU-A) i epirubicynę albo doksorubicynę w kombinacji z cyklofosfamidem (E lub AC). Warto zauważyć, że nie ma wyraźnych różnic w wyżej wymienionych schematach dotyczących toksyczności dla matki, krótko- lub długoterminowej toksyczności dla płodu i przebiegu ciąży. Ponadto w zaawansowanym/przerzutowym raku piersi antracykliny i schematy oparte na antracyklinach pozostają najlepszym wyborem⁽⁹⁾. Mir i wsp. w swoim przeglądzie literatury donoszą o 50 ciążarnych, które otrzymały chemioterapię opartą na epirubicynie. U 2 z 3 kobiet leczonych w I trymestrze wystąpiło poronienie, a u 3 z 47 kobiet leczonych podczas II i III trymestru ciąży pojawiły się powikłania porodowe określone jako istotne⁽³⁷⁾. Van Calsteren i wsp. opisali 215 pacjentek z rakiem w ciąży, z których 99 miało raka piersi. Mimo że nie wystąpiły wady wrodzone u dzieci tych kobiet, stwierdzono wysoki odsetek powikłań wynikających z porodu przedwczesnego. Porody zostały wywołane u około 70% chorych; w połowie przypadków w tej grupie poród wiązał się z wcześniactwem⁽³⁸⁾. Cardonick i wsp. przedstawili wyniki uzyskane u 104 kobiet otrzymujących chemioterapię w okresie ciąży, przy średnim wieku ciążowym 20,4 tygodnia. Antracykliny i cyklofosfamid otrzymało 69% z nich, ale schemat dawkowania i dawki nie zostały opisane. Inne schematy zawierały 5-fluorouracyl, epirubicynę lub adriamycynę i cyklofosfamid, a kilka taksany. Zebrane dane dotyczące toksyczności wykazały bardzo ograniczone skutki uboczne chemioterapii u pacjentek; najczęstsze były odpowiednio: neutropenia, owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, tachykardia, anafilaksja, cellulitis ramienia. Powikłania płodowe to: opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego w ośmiu przypadkach, powikłania płucne po urodzeniu u pięciu noworodków, hiperbilirubinemia u trzech noworodków i łóżyskowe komplikacje w dwóch ciążach. Jedno dziecko zmarło w wieku 13 miesięcy z powodu ostrego zapalenia autoimmunologicznego⁽²⁸⁾.

TAKSANY

Ostatnio wprowadzono wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dotyczące stosowania taksanów. Uważa się za stosunkowo bezpieczne podawanie taksanów poza I trymestrem ciąży, a ryzyko poronienia lub wad wrodzonych zmniejsza się, gdy są one podawane w II i III trymestrze ciąży^(1,19). Ponadto Food and Drug Administration klasyfikuje docetaksel i paklitaksel

pregnancy outcome. Moreover, the advanced/metastatic breast cancer anthracyclines and anthracycline-based regimens remain the best choice⁽⁹⁾. In their review of the relevant literature, Mir *et al.* describe 50 pregnant women who received epirubicin-based chemotherapy. Two out of 3 women treated in the first trimester suffered miscarriage, and 3 of 47 women treated during the second and third trimester experienced significant complications during delivery⁽³⁷⁾. Van Calsteren *et al.* describe 215 pregnant cancer patients, of which 99 had breast cancer. Although no birth defects were found in the babies, there was a high rate of complications resulting from premature birth. Births were induced in approximately 70% of the cases and half of patients in this group gave birth prematurely⁽³⁸⁾. Cardonick *et al.* report results obtained in 104 women who received chemotherapy while pregnant, at an average gestational age of 20.4 weeks. Sixty-nine percent of them were administered anthracyclines and cyclophosphamide, but the dose regimen and the dosages were not described. Other regimens included 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide or adriamycin, and several included taxanes. The collected data on toxicity revealed very limited side effects of the chemotherapy on the patients. The most common ones included: neutropenia, mouth ulcers, constipation, tachycardia, anaphylaxis, and arm cellulite. Fetal complications included: intrauterine growth retardation in eight cases, pulmonary complications in five babies, hyperbilirubinemia in three babies and placental complications in two pregnancies. One baby died at the age of 13 months due to acute autoimmune inflammation⁽²⁸⁾.

TAXANES

The European Society for Medical Oncology (ESMO) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) have recently introduced guidelines on the use of taxanes. They are considered relatively safe to administer beyond the first trimester of pregnancy with the risk of miscarriage or birth defects reduced when they are administered during the second and third trimester^(1,19). Furthermore, the Food and Drug Administration classifies docetaxel and paclitaxel as category D drugs (i.e., able to be administered to pregnant patients if necessary). According to a recent review, babies born from mothers who used taxanes during pregnancy had normal birth weight and a normal Apgar score. Twenty-seven of 30 children (90%) were developing normally at a median follow-up of 16 months. Among the remaining three cases there was one child with recurrent otitis media, one with IgA deficiency and mild constipation, and another one with delayed speech⁽³⁹⁾. In another review on the administration of chemotherapy in pregnant women with breast cancer Mir *et al.* identified 40 cases of the use of taxanes: 21 women were taking paclitaxel, 16 docetaxel and 3 received both drugs. With the exception of pyloric

jako leki kategorii D (tj. mogą być podawane w ciąży, jeśli jest to konieczne).

Według niedawno opublikowanego przeglądu noworodków matek stosujących taksany w trakcie ciąży cechowały się normalną masą urodzeniową i prawidłową skalą Apgar. W obserwacji z 16-miesięczną medianą odnotowano całkowicie prawidłowy rozwój 27 z 30 dzieci (90%). Wśród pozostałych trzech przypadków u jednego dziecka wystąpiło nawracające zapalenie ucha środkowego, u innego zaobserwowano niedobór IgA i łagodne zaparcia, u trzeciego opóźnienie mowy⁽³⁹⁾. W innej pracy przeglądowej na temat stosowania chemioterapii z powodu raka piersi u kobiet w ciąży Mir i wsp. zidentyfikowali 40 przypadków wykorzystania taksanów: 21 kobiet przyjmowało paklitaksel, 16 podawano docetaksel, a 3 otrzymały oba leki. Z wyjątkiem zwężenia odźwiernika u jednego z niemowląt u pozostałych nie wystąpiły wady wrodzone. Nie odnotowano również wewnątrzmacicznych zgonów⁽³⁷⁾. Należy jednak podkreślić, że nie ma informacji dotyczących długoterminowych efektów stosowania taksanów u ciężarnych dla ich potomstwa.

Mimo to, uznając ograniczoną liczbę dowodów, w razie potrzeby zastosowania terapii adiuwantowej taksany mogą być oferowane jako terapia II rzutu po antracyklinach⁽⁴⁰⁾.

Odnośnie do pacjentek z chorobą rozсіяną wydaje się, że monoterapia (paklitaksel lub docetaksel) może stanowić korzystną opcję, zwłaszcza u tych kobiet, które nie są odpowiednimi kandydatkami do schematów opartych na antracyklinach^(41,42).

TERAPIA CELOWANA W CZASIE CIĄŻY

Standardowo leczenie trastuzumabem jest zalecane dla kobiet z nadekspresją HER-2/neu raka piersi. Według wytycznych ESMO i NCCN stosowanie trastuzumabu w czasie ciąży powinno być bardzo starannie wyważone, gdyż istnieje udokumentowane ryzyko małowodzia i/lub bezwodzia^(1,19,43). W jednej z ostatnich metaanaliz wykazano, że podawanie trastuzumabu wydaje się stosunkowo bezpieczne w I trymestrze ciąży, natomiast obserwuje się wysoki odsetek małowodzia i/lub bezwodzia, gdy środek ten jest stosowany poza I trymestrem⁽⁴⁴⁾. Intrygującą obserwacją zawartą w tej metaanalizie stanowi fakt, że wszystkie dzieci narażone na działanie trastuzumabu wyłącznie w I trymestrze ciąży były całkowicie zdrowe i nie wykazały wad wrodzonych⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Badanie przeprowadzone przez Pentsuk i wsp. potwierdza te obserwacje, dokumentując, że ekspozycja płodu na trastuzumab jest bardzo niska w I trymestrze ciąży, zwiększa się w drugiej połowie ciąży, a w chwili urodzenia osiąga stężenie leku podobne jak u matki⁽⁴⁸⁾. Biorąc pod uwagę troskę o małowodzie i/lub bezwodzie, należy przyjąć, że nie ma powodu, by narażać ciężarną kobietę i płód na potencjalne zagrożenia. Leczenie trastuzumabem należy opóźnić do czasu po porodzie. Ponadto, w przeciwieństwie

stenozy u jednego dziecka, no defects were diagnosed in the other ones. There were also no intrauterine deaths⁽³⁷⁾. It should be noted, however, that there is no information on the long-term effects of taxanes used by pregnant women on their offspring.

Nevertheless, taking the limited amount of data into account, if there is a need for adjuvant treatment, taxanes can be offered as a second-line therapy in sequence to anthracyclines⁽⁴⁰⁾.

Regarding patients with metastatic disease, it seems that monotherapy (using paclitaxel or docetaxel) may be a preferred option, especially in patients who are not suitable candidates for anthracycline-based regimens^(41,42).

TARGETED THERAPY DURING PREGNANCY

The standard trastuzumab treatment is recommended for women with HER-2/neu overexpressing breast cancers. According to ESMO and NCCN guidelines, the use of trastuzumab during pregnancy should be very carefully balanced, given the documented risk of oligo- and/or anhydramnios^(1,19,43). A recent meta-analysis has demonstrated that trastuzumab administration appears to be relatively safe during the first trimester of pregnancy, whereas a high incidence of oligo- and/or anhydramnios is observed when this agent is used beyond the first trimester⁽⁴⁴⁾. An intriguing observation included in this meta-analysis is that all children exposed to trastuzumab exclusively in the first trimester of pregnancy were completely healthy and showed no congenital defects⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. A study by Pentsuk *et al.* confirmed these observations by showing that fetal exposure to trastuzumab is very low in the first trimester, increases in the second half of gestation and at birth the drug concentration reaches the level similar to that in the mother⁽⁴⁸⁾. Given the concern for oligo- and/or anhydramnios, it must be assumed that there is no reason to expose the pregnant woman and the fetus to the potential hazards. Trastuzumab treatment should be postponed until after delivery. Furthermore, unlike chemotherapy, trastuzumab does not induce amenorrhea⁽⁴⁹⁾. Thus, there is a risk of accidental pregnancy during its administration if no effective contraception is used. Should this occur, it is worth remembering the results of the aforementioned studies. Moreover, Azim *et al.* observed that patients who became pregnant while treated with trastuzumab for a period longer than 3 months, had pregnancies and obstetric results which did not appear to deviate from the norm. These data may be particularly important for women who inadvertently become pregnant during trastuzumab administration and have no wish to terminate the pregnancy. In this situation, the administration of trastuzumab should be discontinued and pregnancy can be safely continued until delivery⁽⁵⁰⁾. However, it should be noted that no conclusion can be drawn given the limited number of

do chemioterapii, trastuzumab nie wywołuje braku mięści (49). Tym samym istnieje ryzyko przypadkowej ciąży podczas podawania tego preparatu, jeżeli nie stosuje się skutecznej antykoncepcji. W takiej sytuacji należy pamiętać o informacjach wynikających z powyższych badań. Co więcej, Azim i wsp. zaobserwowali, że u pacjentek, które zaszły w ciążę w trakcie leczenia trastuzumabem trwającego ponad 3 miesiące, przebiegi ciąży i wyniki położnicze wydają się nie odbiegać od normy. Dane te mogą mieć szczególne znaczenie dla kobiet, które przypadkowo zachodzą w ciążę podczas przyjmowania trastuzumabu i pragną ją kontynuować. W tej sytuacji podawanie trastuzumabu należy przerwać, a ciążę można bezpiecznie donosić (50). Trzeba jednak podkreślić, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków, z uwagi na ograniczoną liczbę obserwacji. Lekarze powinni zawsze doradzać kobietom aktywną antykoncepcję w trakcie leczenia trastuzumabem i kontynuowanie jej przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii (43,44,48).

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania lapatinibu w czasie ciąży, ale właściwości farmakokinetyczne (masywny transfer przezłożyskowy) powinny zdecydowanie przestrzec przed podawaniem go ciężarnej. Stąd lapatinib nie może być zalecany w czasie ciąży (1,19). Warto zauważyć, że istnieje tylko jeden raport dotyczący ekspozycji na lapatinib u kobiety w I i II trymestrze ciąży. Środek ten został wycofany i dalszy przebieg ciąży oraz porodu odbył się bez komplikacji; dziecko urodziło się zdrowe (51). Podobnie nie jest zalecane stosowanie w czasie ciąży bewacyzumabu, ze względu na jego sposób działania i brak dostępnych danych (1,19,24).

LECZENIE HORMONALNE

Według aktualnych zaleceń klinicznych tamoksyfen jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Stosowanie tego środka wiąże się z występowaniem wad wrodzonych w przypadku blisko 20% ciąż. Pojawiają się również krwawienia z dróg rodnych i samoistne poronienia (52,53). W tym kontekście należy zauważyć, że inhibitory aromatazy stosowane w monoterapii nie są wskazane u kobiet przed menopauzą. Istnieje powszechna zgoda na odroczenie leczenia tamoksyfenem na okres po porodzie (40).

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Środki przeciwwymiotne, takie jak ondansetron i metoklopramid, są oceniane jako czynnik ryzyka B w ciąży i powinny być podawane w prewencji nudności u ciężarnych kobiet otrzymujących chemioterapię (54). W premedykacji i profilaktyce nudności przy zażywaniu antracyklin może być również stosowany deksametazon (55). Nie ma badań z randomizacją oceniających wykorzystanie G-CSF w ciąży u chorych na raka piersi odnośnie do profilaktyki neutropenii, a w szczególności gorączki neutropenicznej. Jednakże G-CSF jest stosowany w leczeniu neutropenii

observations. Physicians should always advise women to use active contraception during trastuzumab administration and continue doing so for up to 6 months following the completion of the treatment (43,44,48).

There are insufficient data regarding lapatinib administration during pregnancy, but its pharmacokinetic properties (massive transplacental transfer) should strongly caution against administering it to pregnant women. Hence, lapatinib cannot be recommended during pregnancy (1,19). It is worth noting that there is only one report on lapatinib exposure in a woman during the first and second trimester of pregnancy. The drug was discontinued and the further course of pregnancy and delivery went without complications – the child was born healthy (51). Similarly, it is not recommended to use bevacizumab during pregnancy given its mode of action and lack of available data (1,19,24).

HORMONAL TREATMENT

According to current clinical recommendations, tamoxifen is contraindicated during pregnancy. Its use is associated with the occurrence of birth defects in nearly 20% of pregnancies. Vaginal bleeding and spontaneous abortions were also reported (52,53). In this context it should be noted that aromatase inhibitors used alone are not recommended in premenopausal women. There is a general agreement on the postponement of tamoxifen until after delivery (40).

SUPPORTIVE TREATMENT

Antiemetics such as ondansetron and metoclopramide are considered a risk factor B in pregnancy and should be administered to prevent nausea in pregnant women receiving chemotherapy (54). Dexamethasone can also be used for anthracycline premedication for nausea prophylaxis (55). There are no randomized controlled trials evaluating the use of G-CSF in pregnant breast cancer patients with regard to the prevention of neutropenia and in particular febrile neutropenia. However, G-CSF has been used in the treatment of neonatal neutropenia and/or sepsis (56,57), hence, this can be indirect proof of the safety and legitimacy of administration of these drugs. The administration of bisphosphonates and somatostatin should be postponed until after delivery due to teratogenic effects that were observed in animals and humans (5). The administration of anti-infectives should be compliant with the guidelines published by the manufacturers (registration requirements) in order to prevent the teratogenic effects of these drugs.

PREGNANCY AND BIRTH MONITORING

A multidisciplinary approach involving breast surgeons, oncologists, radiation oncologists, obstetricians, neonatologists and pharmacists is mandatory for the successful

i/lub sepsy u noworodków^(56,57), stąd może być to pośredni dowód na bezpieczeństwo i zasadność podawania tych preparatów. Bisfosfoniany i somatostatyny należy przesunąć na okres po porodzie, ponieważ ich działanie teratogenne obserwowano u zwierząt i ludzi⁽⁵⁾. Leczenie środkami antyzakaźnymi powinno być zgodne z opublikowanymi wytycznymi producentów (wymogi rejestracji), aby uniknąć działania teratogenne tych leków.

MONITOROWANIE CIĄŻY I PORODU

Interdyscyplinarne podejście, obejmujące chirurgów piersi, onkologów, radioterapeutów, położników, neonatologów i farmaceutów, jest obowiązkowe w skutecznym prowadzeniu kobiet z rakiem piersi w czasie ciąży. Należy dokładnie określić wiek ciążowy, co determinuje planowanie leczenia oraz czasu porodu. Powinny być przeprowadzane częste badania kliniczne i ultrasonograficzne w celu monitorowania dobrostanu płodu. Badania obrazowe, takie jak echokardiogram do oceny funkcji serca u matki, są zalecane w przypadku chemioterapii antracyklinami. Idealnie, gdyby chemioterapia mogła być wstrzymana na 3–4 tygodnie przed planowanym terminem porodu, w celu zapobiegania powikłaniom zakaźnym i/lub hematologicznym, szczególnie supresji czynności szpiku^(9,58). Czas porodu powinien być wyważony, z uwzględnieniem schematu leczenia onkologicznego, po potwierdzeniu dojrzałości płuc u płodu lub po 34. tygodniu ciąży. Takie postępowanie pozwala na zminimalizowanie potencjalnych powikłań u noworodków^(59,60). Rodzaj porodu powinien być podyktowany wskazaniami położniczymi.

Mimo że przerzuty do łożyska są rzadkie u chorych na raka piersi, powinno ono zawsze podlegać ocenie histopatologicznej po porodzie⁽⁶¹⁾.

LAKTACJA I KARMIEŃ PIERSIĄ

U pacjentek otrzymujących chemioterapię należy wystrzegać się karmienia piersią. Tak jak wiele leków cytotoksycznych, tak i leki wspomagające są wydzielane do mleka matki⁽⁶²⁾. Dodatkowo opisano neutropenię u karmionego dziecka, którego matka otrzymywała cyklofosfamid⁽⁶³⁾.

DŁUGOTERMINOWE SKUTKI U DZIECI NARAŻONYCH NA DZIAŁANIE CHEMIOTERAPII W CIĄŻY

Dane na temat odległych skutków u dzieci narażonych w okresie życia płodowego na chemioterapię stosowaną u matek chorych na raka piersi są bardzo ograniczone. Hahn i wsp. opisali 57 przypadków dzieci narażonych w okresie życia płodowego na chemioterapię. U 10% z nich wystąpiły komplikacje okołoporodowe w postaci trudności z oddychaniem u noworodków. U jednego dziecka

treatment of women with breast cancer during pregnancy. Gestational age must be accurately specified as it determines the treatment plan and date of delivery. Frequent clinical examinations and ultrasound tests should be carried out in order to monitor the condition of the fetus. Imaging tests, such as echocardiogram performed to evaluate the cardiac function in the mothers, are recommended in the event of anthracycline-based chemotherapy. Chemotherapy should be withheld 3–4 weeks prior to delivery in order to prevent infectious and/or hematological complications, particularly bone marrow suppression^(9,58). The timing of delivery should be balanced according to cancer treatment regimen and once fetal lung maturity has been established, or it should be set at the 34th week of gestation. This allows to minimize potential neonatal complications^(59,60). Delivery mode should be established based on obstetric indications.

Although metastases to the placenta are rare in breast cancer patients, there should always be a histopathological examination of the placenta after delivery⁽⁶¹⁾.

LACTATION AND BREASTFEEDING

Patients receiving chemotherapy should avoid breastfeeding. Like many cytotoxic drugs, adjuvant medications are also excreted into breast milk⁽⁶²⁾. Moreover, there has been a case of neutropenia diagnosed in a breast-fed child whose mother received cyclophosphamide⁽⁶³⁾.

LONG-TERM EFFECTS IN CHILDREN EXPOSED TO CHEMOTHERAPY DURING PREGNANCY

Data on the long-term effects in children exposed *in utero* to chemotherapy administered to their mothers suffering from breast cancer are very limited. Hahn *et al.* reported 57 cases of children exposed to chemotherapy *in utero*. Ten percent of them experienced perinatal complications such as neonatal respiratory distress. One child suffered from subarachnoid hemorrhage two days after birth. One was diagnosed with Down syndrome and isolated congenital malformations (two-sided ureteric reflux) were diagnosed in two other babies. According to results of periodic health checks carried out in the study group, all the children were healthy with the exception of two babies and follow-up scope was up to 157 months. The two children mentioned above required special educational needs⁽⁵⁴⁾. Cardonick *et al.* reported a register of 113 pregnant women treated for breast cancer. The average gestational age at delivery was 36 weeks. Eight of the women gave birth to babies whose birth weight was 10% lower than the weight resulting from the gestational age. Nineteen patients experienced pregnancy complications⁽²⁸⁾. These results do not differ significantly from the data referring to the general population⁽⁶³⁾. Distant observations were obtained for 93 children, with a median

wystąpił krwotok podpajęczynówkowy 2 dni po porodzie. Jedno dziecko miało zdiagnozowany zespół Downa, u dwojga wykazano izolowane wady wrodzone (dwustronny refluks moczowodowy). Jak wynika z okresowych badań zdrowia w analizowanej grupie, z wyjątkiem dwójki wszystkie dzieci były zdrowe – zakres obserwacji wynosił do 157 miesięcy. Dwoje wspomnianych dzieci wymagało specjalnych potrzeb edukacyjnych⁽⁵⁴⁾. Cardonick i wsp. opisali rejestr 113 kobiet będących w ciąży i leczonych z powodu raka piersi w tym okresie. Średni wiek ciążowy w czasie porodu wynosił 36 tygodni. Osiem kobiet urodziło niemowlęta z wagą urodzeniową niższą o 10% od wagi wynikającej z wieku ciążowego. Odnotowano powikłania ciąży u 19 pacjentek⁽²⁸⁾. Wyniki te nie różnią się istotnie od danych dla populacji ogólnej⁽⁶³⁾. Obserwacje odległe uzyskano w przypadku 93 dzieci, z medianą obserwacji wynoszącą 41,8 miesiąca. Opisano następujące wady badanej grupy: opóźnienie mowy u dwojga dzieci, pojedyncze przypadki refluksu żołądkowo-jelitowego, zapalenia płuc, zmętnienia rogówki i niedoboru IgA⁽²⁸⁾.

Największą jak dotąd grupą badanych płodów narażonych na ekspozycję chemioterapii dysponuje Grupa Robocza ds. Nowotworów w Ciąży ESGO. Amant i wsp. w retrospektywnej analizie wieloośrodkowych danych wykazali, że ekspozycja ta nie wiązała się z wadami serca czy innymi zaburzeniami rozwojowymi w stopniu większym niż w ogólnej populacji. U dzieci narażonych na działanie antracyklin zmienne dla oceny funkcji skurczowej i rozkurczowej serca były w normie. Również wymiary serca, grubość ścian i wskaźniki masy lewej komory oceniono jako prawidłowe. Ponadto nie stwierdzono zaburzeń serca u wcześniaków⁽⁵⁹⁾. Wydaje się, że kilka istotnych czynników miało wpływ na ten wynik. Po pierwsze chemioterapia podawana była po ukończeniu I trymestru ciąży, kiedy narażenie na efekty toksyczne jest znacznie mniejsze. Chemioterapia stosowana w II i III trymestrze ciąży nie zwiększa częstości wrodzonych malformacji^(38,64). Po drugie wyniki te przeczą powszechnej tezie o słabej szczelności i niedojrzałości bariery krew–mózg u płodu. Co więcej, potwierdzają wyniki innych, współczesnych badań, sugerujących, że mózg płodu jest dobrze chroniony^(65,66). W czasie embriogenezy prawie wszystkie neurony zostają utworzone w ciągu 6–18 tygodni, a mózg rozwija się później – w czasie ciąży, a także po urodzeniu, przez migrację neuronów, różnicowanie i dojrzewanie synaptyczne oraz mielinizację. Te podstawowe cechy morfologiczne bariery krew–mózg, takie jak obecność ścisłych połączeń, niskie wartości transcytozy i ekspresji specjalistycznych transporterów błonowych, są obecne na początku okresu embrionalnego⁽⁶⁶⁾. Ponadto pericyty hamują ekspresję cząsteczek, które zwiększają przepuszczalność naczyń i naciek OUN z komórek układu odpornościowego⁽⁶⁵⁾. W niedojrzałym mózgu istnieją dodatkowe bariery morfologiczne na styku płynu mózgowo-rdzeniowego i tkanki mózgowej. Bariery te znikają później w rozwoju i nie występują u dorosłych⁽⁶⁷⁾.

follow-up of 41.8 months. The following defects were described in the study group: speech delay in two children, isolated cases of gastro-intestinal tract, pneumonia, corneal clouding, and IgA deficiency⁽²⁸⁾.

The largest study group to date on fetal exposure to chemotherapy is managed by the ESGO Task Force Cancer in Pregnancy. In a retrospective multicenter analysis Amant *et al.* showed that exposure was not related to cardiac abnormalities or other developmental disabilities in a larger extent than that applied to the general population. In babies exposed to anthracyclines variables for the assessment of systolic and diastolic heart function were normal. The dimensions of the heart, thickness of the walls and left ventricular mass ratios were also evaluated as normal. Moreover, no cardiac problems were diagnosed in prematurely born infants⁽⁵⁹⁾. It seems that several important factors had an impact on this result. Firstly, chemotherapy was administered after the completion of the first trimester of pregnancy when the exposure to the toxic effects was significantly reduced. Chemotherapy administered in the second and third trimester did not increase the incidence of congenital malformations^(38,64). Secondly, these results contradict the common thesis of the leaky and immature blood-brain barrier in the fetus. Moreover, they confirm the results of other recent research studies suggesting that the brain of the fetus is properly shielded^(65,66). During embryogenesis almost all neurons are formed within 6–18 weeks, and the brain develops later – during pregnancy and after birth – through the migration of neurons, synaptic differentiation and maturation, and myelination. These basic morphological features of the blood-brain barrier, including tight junctions, low transcytosis values and the expression of specialized membrane transporters are present at the beginning of the embryonic period⁽⁶⁶⁾. Moreover, pericytes inhibit the expression of molecules that increase vascular permeability and infiltration of immune system cells into the CNS⁽⁶⁵⁾. In immature brain, there are additional morphological barriers at the border of cerebrospinal fluid and brain tissue. These barriers disappear later as the brain develops and are not found in adults⁽⁶⁷⁾.

CONCLUSIONS

Breast cancer treatment during pregnancy should be based on the decisions made by a multidisciplinary team of specialists. Direct communication between the oncologist, obstetrician and the patient is of key importance. The available data provide more and more evidence regarding the safety and effectiveness of standard cancer treatment methods, hence they should be implemented immediately for optimal management of the disease. Many studies indicate similar experiences of patients with primary breast cancer diagnosed and treated during pregnancy as compared to breast cancer in non-pregnant women, with known prognostic factors taken into account.

WNIOSKI

Leczenie kobiet z rakiem piersi w czasie ciąży powinno opierać się na decyzjach wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów. Kluczowe znaczenie ma bezpośrednia komunikacja między leczącym onkologiem, położnikiem i matką. Dostępne dane literaturowe w coraz większym stopniu dostarczają dowodów w kwestii bezpieczeństwa i skuteczności standardowych metod leczenia, stąd powinny być one niezwłocznie wdrażane w celu optymalnej kontroli choroby nowotworowej. Wiele prac sugeruje zbliżone przeżycia w przypadku pacjentek z pierwotnym rakiem piersi zdiagnozowanym i leczonym w okresie ciąży w porównaniu z kobietami z rakiem piersi niebędącymi w ciąży, z uwzględnieniem znanych czynników prognostycznych.

Jakkolwiek do tej pory nie odnotowano znaczących odległych problemów zdrowotnych u dzieci narażonych na chemioterapię w trakcie życia płodowego, to ze względu na wagę problemu przeprowadzenie wielośrodkowych prospektywnych badań jest wysoce pożądane. Informacje te są niezwykle istotne, gdyż mogą zachęcać chore do podjęcia niezwłocznego leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Pentheroudakis G., Orecchia R., Hoekstra H.J. i wsp.: Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 266–273.
2. Murphy C., Mallam D., Stein S. i wsp.: Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 3254–3259.
3. Stensheim H., Møller B., van Dijk T. i wsp.: Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 45–51.
4. Beadle B.M., Woodward W.A., Middleton L.P. i wsp.: The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤35 years. *Cancer* 2009; 115: 1174–1184.
5. Amant F., von Minckwitz G., Han S.N. i wsp.: Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2532–2539.
6. Mathelin C., Annane K., Treisser A. i wsp.: Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res.* 2008; 28: 2447–2452.
7. Johansson A.L., Andersson T.M., Hsieh C.C. i wsp.: Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20: 1865–1872.
8. Azim H.A. Jr, Santoro L., Russell-Edu W. i wsp.: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat. Rev.* 2012; 38: 834–842.
9. Loibl S., von Minckwitz G., Gwyn K. i wsp.: Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237–246.
10. Nicklas A.H., Baker M.E.: Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 623–632.

Even though so far no significant distant health problems have been revealed in children exposed to chemotherapy during their fetal lives, the problem is so important that it is highly desirable to conduct further multicenter prospective studies. Information resulting from them is extremely important, as it may encourage breast cancer patients to begin immediate treatment.

11. Mazonakis M., Varveris H., Damilakis J. i wsp.: Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55: 386–391.
12. Yang W.T., Dryden M.J., Gwyn K. i wsp.: Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239: 52–60.
13. Novak Z., Thurmond A.S., Ross P.L. i wsp.: Gadolinium-DTPA transplacental transfer and distribution in fetal tissue in rabbits. *Invest. Radiol.* 1993; 28: 828–830.
14. Birchard K.R., Brown M.A., Hyslop W.B. i wsp.: MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 184: 452–458.
15. Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K.; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR): The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur. Radiol.* 2005; 15: 1234–1240.
16. Schackmuth E.M., Harlow C.L., Norton L.W.: Milk fistula: a complication after core breast biopsy. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161: 961–962.
17. Dominici L.S., Kuerer H.M., Babiera G. i wsp.: Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis.* 2010; 31: 1–5.
18. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. i wsp.; Panel members: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2206–2223.
19. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer: Version 1.2014. Adres: www.nccn.com.
20. Amant F., Loibl S., Neven P., Van Calsteren K.: Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–579.
21. Rovera F., Frattini F., Cogliatore A. i wsp.: Breast cancer in pregnancy. *Breast J.* 2010; 16: S22–S25.
22. Navrozoglou I., Vrekoussis T., Kontostolis E. i wsp.: Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 837–843.
23. Vinatier E., Merlot B., Poncelet E. i wsp.: Breast cancer during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 147: 9–14.
24. Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. i wsp.: Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 3158–3168.
25. Keleher A., Wendt R. 3rd, Delpassand E. i wsp.: The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J.* 2004; 10: 492–495.
26. Montgomery L.L., Thorne A.C., Van Zee K.J. i wsp.: Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth. Analg.* 2002; 95: 385–388.
27. Raut C.P., Hunt K.K., Akins J.S. i wsp.: Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer* 2005; 104: 692–699.
28. Cardonick E., Dougherty R., Grana G. i wsp.: Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010; 16: 76–82.

29. Martin D.D.: Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54: 591–601.
30. Streffer C., Shore R., Konermann G. i wsp.: Biological effects after prenatal irradiation (embryo, foetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP* 2003; 33: 205–206.
31. Galimberti V., Ciocca M., Leonardi M.C. i wsp.: Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 100–105.
32. Ring A.E., Smith I.E., Jones A. i wsp.: Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4192–4197.
33. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. i wsp.: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219–1226.
34. Elledge R.M., Ciocca D.R., Langone G., McGuire W.L.: Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499–2506.
35. Azim H.A. Jr, Del Mastro L., Scarfone G., Peccatori F.A.: Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more... *Breast* 2011; 20: 1–6.
36. Azim H.A. Jr, Peccatori F.A., Pavlidis N.: Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36: 101–109.
37. Mir O., Berveiller P., Rouzier R. i wsp.: Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: is epirubicin safe? *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1814–1815.
38. Van Calsteren K., Heyns L., DeSmet F. i wsp.: Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 683–689.
39. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. i wsp.: Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Clin. Breast Cancer* 2013; 13: 16–23.
40. Mir O., Berveiller P., Goffinet F. i wsp.: Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 425–426.
41. Zagouri F., Psaltopoulou T., Dimitrakakis C. i wsp.: Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 suppl. 1: S62–S67.
42. Berveiller P., Mir O.: Taxanes during pregnancy: probably safe, but still to be optimized. *Oncology* 2012; 83: 239–240.
43. Azim H.A. Jr, Azim H., Peccatori F.A.: Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6: 821–826.
44. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D. i wsp.: Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 137: 349–357.
45. Goodyer M.J., Ismail J.R., O'Reilly S.P. i wsp.: Safety of trastuzumab (Herceptin) during pregnancy: two case reports. *Cases J.* 2009; 2: 9329.
46. Waterston A.M., Graham J.: Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 321–322.
47. Azim H.A. Jr, Peccatori F.A., Liptrott S.J. i wsp.: Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6: 367–370.
48. Pentsuk N., van der Laan J.W.: An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 2009; 86: 328–344.
49. Abusief M.E., Missmer S.A., Ginsburg E.S. i wsp.: The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 2010; 116: 791–798.
50. Azim H.A. Jr, Metzger-Filho O., de Azambuja E. i wsp.: Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 133: 387–391.
51. Kelly H., Graham M., Humes E. i wsp.: Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin. Breast Cancer* 2006; 7: 339–341.
52. Tewari K., Bonebrake R.G., Asrat T., Shanberg A.M.: Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350: 183.
53. Isaacs R.J., Hunter W., Clark K.: Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80: 405–408.
54. Viswanathan S., Ramaswamy B.: Pregnancy-associated breast cancer. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54: 546–555.
55. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. i wsp.: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219–1226.
56. Bilgin K., Yaramiş A., Haspolat K. i wsp.: A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107: 36–41.
57. Schibler K.R., Osborne K.A., Leung L.Y. i wsp.: A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis. *Pediatrics* 1998; 102: 6–13.
58. Sorosky J.I., Sood A.K., Buekers T.E.: The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997; 24: 591–599.
59. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. i wsp.: Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 256–264.
60. Tamaru S., Kikuchi A., Takagi K. i wsp.: Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum. Dev.* 2011; 87: 55–59.
61. Dunn J.S. Jr, Anderson C.D., Brost B.C.: Breast carcinoma metastatic to the placenta. *Obstet. Gynecol.* 1999; 94: 846.
62. Yu J.H., Kim M.J., Cho H. i wsp.: Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2013; 56: 143–159.
63. Durodola J.I.: Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J. Natl Med. Assoc.* 1979; 71: 165–166.
64. Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S.: Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33: 221–228.
65. Daneman R., Zhou L., Kebede A.A., Barres B.A.: Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* 2010; 468: 562–566.
66. Virgintino D., Errede M., Girolamo F. i wsp.: Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during human development. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67: 50–61.
67. Saunders N.R., Knott G.W., Dziegielewska K.M.: Barriers in the immature brain. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2000; 20: 29–40.