

Agnieszka Żyromska, Magdalena Adamczak-Sobczak, Sylwia Szablewska

Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży

Diagnosis and treatment of breast cancer in pregnancy

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Adamczak-Sobczak, Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: +48 534 616 716, e-mail: adamczak.m.j@gmail.com

Department of Radiotherapy, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Magdalena Adamczak-Sobczak, Department of Radiotherapy, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, tel.: +48 534 616 716, e-mail: adamczak.m.j@gmail.com

Streszczenie

Rak piersi współistniejący z ciążą stanowi 10–20% wszystkich nowotworów piersi u kobiet poniżej 30. roku życia. Jego diagnostyka i leczenie wymagają uwzględnienia ryzyka poszczególnych metod postępowania dla zarodka lub płodu. Za badania bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży uważa się tomografię komputerową i pozytonową tomografię emisyjną. Standardem leczenia jest zabieg operacyjny: mastektomia radykalna, którą można przeprowadzić na każdym etapie ciąży, lub operacja oszczędzająca pierś, zalecana wyłącznie w III trymestrze. Chemioterapię opartą na doksorubicynie i antracyklinach uważa się za względnie bezpieczną w II i III trymestrze. Przeciwwskazane są: leczenie hormonalne, stosowanie trastuzumabu i bifosfonianów. Szczególnie ograniczenia dotyczą stosowania radioterapii. Skutki wewnątrzmacicznej ekspozycji na promieniowanie zależą od okresu ciąży, dawki promieniowania oraz mocy dawki. Narażenie na promieniowanie w okresie preimplantacji może prowadzić do śmierci zarodka lub popromiennej karcynogenezy. W okresie organogenezy istnieje ryzyko opóźnienia wzrostu płodu oraz powstania malformacji narządowych. Ekspozycja na promieniowanie pomiędzy 8. a 25. tygodniem ciąży wiąże się z ryzykiem rozwoju upośledzenia umysłowego, mikrocefalii i karcynogenezy. Powyżej 25. tygodnia ciąży stwarza wyłącznie ryzyko karcynogenezy. Oszacowano, że zastosowanie u kobiet ciężarnych terapeutycznych dawek radioterapii na obszar klatki piersiowej wiąże się z niedopuszczalną ekspozycją płodu na promieniowanie. Jedyną metodą napromieniania dopuszczalną w ciąży, w I i II trymestrze, jest śródoperacyjna radioterapia wiązką elektronową na obszar łoża po guzie piersi. Decyzja o podjęciu i kontynuacji leczenia onkologicznego u ciężarnych kobiet powinna być poprzedzona szczegółową analizą potencjalnych korzyści i ryzyka oraz uwzględnić wolę pacjentki.

Słowa kluczowe: ciąża, radioterapia, rak piersi, promieniowanie, wytyczne

Abstract

Pregnancy-associated breast cancer accounts for 10–20% of all breast cancers in women under the age of 30 years. The diagnosis and treatment of this type of cancer require an assessment of the risk of different management methods for the embryo or fetus. Computed tomography and positron emission tomography are absolutely contraindicated in pregnancy. Surgical management, i.e. radical mastectomy, which may be performed at any stage of pregnancy, or breast conserving treatment, which is recommended only in the third trimester, is standard treatment. Doxorubicin/anthracycline-based chemotherapy is considered relatively safe in the second and the third trimester. Hormonal treatment, trastuzumab and bisphosphonates are contraindicated. Special restrictions have been introduced for radiation therapy. The consequences of intrauterine exposure to radiation depend on the stage of pregnancy, radiation dose and dose rate. Preimplantation radiation can cause death of the embryo or radiation-induced carcinogenesis. There is a risk of delayed fetal growth and organ malformations in the period of organogenesis. Exposure to radiation between 8 and 25 weeks gestation is associated with the risk of intellectual disability, microcephaly and carcinogenesis. Exposure after 25 weeks gestation is associated only with the risk of carcinogenesis. It was estimated that targeting the chest with therapeutic radiation doses during pregnancy causes unacceptable fetal exposure to radiation. Electron beam intraoperative irradiation of the breast tumor bed is the only acceptable radiation method in the first and the second trimester. The decision on initiation and continuation of cancer therapy in a pregnant patient should be based on a detailed analysis of potential benefits and risks as well as patient's will.

Keywords: pregnancy, radiation therapy, breast cancer, radiation, guidelines

WSTĘP

Rak piersi występuje u około 1:3000 do 1:10 000 ciężarnych kobiet i jest drugim po raku szyjki macicy nowotworem rozpoznawanym w ciąży⁽¹⁻³⁾. U kobiet poniżej 30. roku życia stanowi 10–20% wszystkich nowotworów piersi, natomiast pomiędzy 30. i 50. rokiem życia rozpoznawany jest w 0,2–3,3% przypadków⁽⁴⁾.

Rak piersi współistniejący z ciążą (*pregnancy-associated breast cancer*, PABC) definiuje się jako nowotwór rozpoznany podczas ciąży, do roku od czasu jej ukończenia lub w okresie laktacji. Niniejsze opracowanie dotyczy sytuacji zachorowania na raka piersi wymagającego diagnostyki i leczenia w trakcie trwania ciąży. W około 70% przypadków choroba rozpoznawana jest w wyższych stopniach zaawansowania niż u pacjentek nieciążarnych, często w fazie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych⁽¹⁾. Jedną z przyczyn późniejszej diagnozy w porównaniu z pozostałą populacją pacjentek może być bagatelizowanie przez nie objawów i zaniedbywanie badań diagnostycznych innych niż ukierunkowane na kontrolę ciąży. Ponadto typowy dla ciąży wzrost poziomu estrogenów, progesteronu i prolaktyny powoduje zmiany w budowie piersi i stwarza trudności diagnostyczne. Według niektórych autorów PABC częściej charakteryzuje bardziej agresywny biologicznie fenotyp, w tym niższe zróżnicowanie histologiczne nowotworu, brak ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) oraz nadekspresja receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2)⁽⁵⁾. Jednak wskaźniki przeżyć 5-letnich i 10-letnich u kobiet niebędących i będących w ciąży nie różnią się istotnie, co oznacza, że współistnienie raka piersi z ciążą nie pogarsza rokowania. Częściej natomiast obserwuje się występowanie PABC u nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*⁽⁶⁾. W jednym z większych opracowań Cardonick i wsp.⁽⁷⁾ dokonali retrospektywnej analizy epidemiologicznej w grupie 113 kobiet chorych na raka piersi współistniejącego z ciążą. U 103 pacjentek rozpoznano nowotwór pierwotny, a u 8 nawrót choroby. Mediana wieku pacjentek wynosiła 34,8 roku, natomiast mediana wieku ciążowego w chwili rozpoznania choroby – 13,2 tygodnia. Na podstawie badania histopatologicznego u 42% pacjentek wykazano w komórkach raka ekspresję ER, u 35% – ekspresję PR, a u 25% – wysoką ekspresję HER2. Po zakończeniu ciąży u 30 kobiet rozpoznano nawrót choroby, a 21 pacjentek zmarło (średnio 16,2 i 24,7 miesiąca od porodu)⁽⁸⁾.

DIAGNOSTYKA RAKA PIERSI U KOBIET CIĘŻARNYCH

Diagnostyka raka piersi opiera się na takich badaniach, jak: ultrasonografia, mammografia (efektywna dawka dla płodu 0,6 mSv)⁽⁴⁾ i rezonans magnetyczny (RM) bez kontrastu. Wymienione badania uważa się za dopuszczalne w ciąży i zgodnie z powszechnie uznanymi amerykańskimi rekomendacjami Narodowej Rady Ochrony Radiologicznej

INTRODUCTION

Breast carcinoma occurs at a frequency of 1/3,000–1/10,000 pregnancies and is the second leading tumor diagnosed in pregnancy after cervical cancer⁽¹⁻³⁾. It accounts for 10–20% of all breast cancers in women under 30 years old and 0.2–3.3% of cases among women aged between 30 and 50 years⁽⁴⁾.

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy, in the first year postpartum or during lactation. The presented paper relates to breast cancer requiring diagnosis and treatment during pregnancy. In about 70% of cases, the disease is diagnosed at higher stages compared to non-pregnant patients, often at the stage of regional lymph node metastasis⁽¹⁾. Ignoring symptoms and neglecting diagnostic tests other than those related to pregnancy monitoring are one of the reasons for late diagnosis compared to the remaining patient population. Furthermore, increased levels of estrogens, progesterone and prolactin, which are typical of pregnancy, induce structural changes in the breasts, causing diagnostic difficulties. According to some authors, PABC is more frequently characterized by a more biologically aggressive phenotype, including lower histological differentiation, the absence of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) as well as overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)⁽⁵⁾. However, there are no significant differences in 5-year and 10-year survival rates between pregnant and non-pregnant patients, which means that the coexistence of breast cancer and pregnancy does not aggravate the prognosis. PABC is more often seen in the carriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations⁽⁶⁾.

Cardonick et al.⁽⁷⁾ performed a retrospective epidemiological analysis in a group of 113 patients with pregnancy-associated breast cancer. Primary tumor was diagnosed in 103 patients, and recurrence was diagnosed in 8 patients. The median age of the patients was 34.8 years, and the median gestational age at diagnosis was 13.2 weeks. Based on histopathology, ER-positive cells were found in 42%, PR-positive cells – in 35% and high HER2 expression was observed in 25% of patients. A total of 30 patients were diagnosed with recurrence and 21 patients died in the postpartum period (a mean of 16.2 and 24.7 months postpartum)⁽⁸⁾.

DIAGNOSIS OF BREAST CANCER IN PREGNANCY

The diagnosis of breast cancer is based on ultrasonography, mammography (effective dose for the fetus 0.6 mSv)⁽⁴⁾ and non-contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI). These tests are considered acceptable in pregnancy and, according to the commonly recognized recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), should be performed

i Pomiarów (*National Council on Radiation Protection and Measurements*, NCRP) należy je przeprowadzić bezzwłocznie, gdy w ocenie lekarza decyduje to o zdrowiu pacjentki⁽⁹⁾. Za akceptowalne u ciężarnych pacjentek uznano także zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, jednak przy zastosowaniu dodatkowej osłony na powierzchnię podprzeporną, co wiąże się z ekspozycją płodu na dawkę poniżej 0,02 mSv⁽¹⁰⁾. NCRP rekomenduje zachowanie miesięcznego limitu dawki promieniowania dla zarodka lub płodu na poziomie 0,5 mSv^(11,12), podczas gdy Międzynarodowa Komisja Ochrony Radiologicznej (*International Commission on Radiological Protection*, ICRP) rekomenduje limit dawki podanej na powierzchnię jamy brzusznej kobiety na poziomie 1–2 mSv^(13,14). Polskie zalecenia co do stosowania badań rentgenodiagnostycznych u kobiet ciężarnych, zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 roku (Dz.U. 2011 nr 51 poz. 265), uwzględniają konieczność zapewnienia maksymalnej ochrony zarodka lub płodu poprzez wybór właściwej techniki badania oraz stosowanie właściwych osłon osobistych na okolicę brzucha i miednicy. Wskazują też na obowiązek uzasadnienia badania w dokumentacji medycznej.

Za bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży uważa się tomografię komputerową (efektywna dawka dla płodu przy standardowym obrazowaniu klatki piersiowej wynosi 6 mSv⁽⁸⁾) i pozytonową tomografię emisyjną (PET/CT). W uzasadnionych przypadkach, przy braku możliwości uzyskania rozstrzygnięć diagnostycznych (potwierdzenia obecności przerzutów do układu kostnego) na podstawie innych badań (zalecane RM), akceptowalna jest scyntygrafia kości, pod warunkiem odpowiedniego nawodnienia pacjentki i zapewnienia właściwej diurezy⁽⁴⁾. Wpływ radionuklidów na zarodek czy płód nie został zbadany w takim zakresie jak konsekwencje ekspozycji na zewnętrzną wiązkę fotonów. Biologiczne efekty oddziaływania radioizotopu mogą zależeć od licznych czynników, w tym od jego postaci chemicznej, typu i energii emitowanego promieniowania oraz stopnia przechodzenia przez łożysko. Przenikanie radionuklidu przez łożysko może prowadzić do jego wysokiego stężenia w narządach płodu i w konsekwencji do ich uszkodzenia. Klasycznym przykładem takiego efektu jest wpływ jodu-131 na tarczycę płodu. Do 12. tygodnia ciąży nie wychwytuje ona izotopu, natomiast po tym okresie jego stężenie w tarczycy płodu znacząco przewyższa stężenie w tarczycy matki. Od lat 50. do 80. XX wieku udokumentowano liczne przypadki indukcji niedoczynności tarczycy i kretynizmu po ekspozycji tarczyc płodów na jod-131⁽¹⁵⁾. Z kolei badanie przesiewowe w kierunku raka tarczycy wśród populacji eksponowanej wewnątrzmacicznie na jod-131 w wyniku opadu radioaktywnego po katastrofie nuklearnej w Czarnobylu wykazało zwiększone ryzyko zachorowania na raka tarczycy⁽¹⁶⁾. W przypadku badania ¹⁸F FDG PET przy wyjściowej aktywności radioizotopu wynoszącej 400 MBq ekspozycję macicy szacuje się na 7 mSv, a zatem istotnie przekracza ona rekomendowany przez NCRP miesięczny limit dawki promieniowania dla zarodka lub płodu.

immediately if, in the doctor's opinion, this is of decisive importance for patient's health⁽⁹⁾. Chest X-ray is also acceptable in pregnancy provided that additional subdiaphragmatic shielding is used, which is associated with fetal exposure to less than 0.02 mSv⁽¹⁰⁾. The NCRP recommends maintaining a monthly dose limit for an embryo/fetus of 0.5 mSv^(11,12), while the International Commission on Radiological Protection (ICRP) recommends a monthly dose limit to the surface of the woman's abdomen of 1–2 mSv^(13,14). Polish recommendations for the use of diagnostic ionizing radiation in pregnant patients, which were included in the Regulation of the Minister of Health of 18 February 2011 (Journal of Laws No. 51, item 265) indicate the need to ensure maximum protection of the embryo or fetus by choosing a proper testing technique and using appropriate personal shields on the abdomen and the pelvis. Also, justification should be provided in the medical documentation.

Computed tomography (effective dose for the fetus during standard chest imaging is 6 mSv⁽⁸⁾) and positron emission tomography (PET/CT) are absolutely contraindicated in pregnancy. In justified cases, when diagnostic findings (bone metastases) cannot be confirmed with the use of other tools (recommended MRI), bone scintigraphy is acceptable provided that adequate patient hydration and appropriate diuresis are ensured⁽⁴⁾. The effects of radionuclides on the embryo or fetus have not been investigated to the same extent that the consequences of external photon beam exposure. Biological effects of radioisotope may depend on many factors, including its chemical form, the type and the energy of the emitted radiation as well as the extent to which it passes through the placenta. Radionuclide passage through the placenta can lead to its high levels in fetal organs and, consequently, their damage. The effects of iodine-131 on fetal thyroid are a classical example of such an effect. It does not begin to concentrate iodine until 12 weeks of gestation, but after this period the levels of this isotope in the fetal thyroid significantly exceed maternal thyroid levels. Between the 1950s and the 1980s, a number of cases of hypothyroidism and cretinism induction following fetal thyroid exposure to iodine-131 were reported⁽¹⁵⁾. Screening for thyroid cancer in a population exposed *in utero* to iodine-131 as a result of radioactive fallout following the Chernobyl nuclear disaster showed an increased risk of thyroid cancer⁽¹⁶⁾. In the case of ¹⁸F FDG PET, the estimated uterine exposure at baseline radioisotope activity of 400 MBq is 7 mSv, which significantly exceeds the monthly dose limit for an embryo/fetus recommended by NCRP.

There are reports on the possible use of lymphoscintigraphy with sentinel lymph node biopsy in pregnant women⁽¹⁷⁾. In a theoretical model of lymphoscintigraphy performed under the most unfavorable conditions, the maximum dose absorbed by the fetus following administration of 92.5 MBq of ^{99m}Tc radionuclide was 4.3 mSv, which exceeds the monthly fetal dose limit recommended

Istnieją doniesienia na temat możliwości wykonywania u ciężarnych kobiet limfoscyntygrafii z biopsją wartowniczego węzła chłonnego⁽¹⁷⁾. W modelu teoretycznym tego badania w najbardziej niesprzyjających warunkach maksymalna dawka pochłonięta przez płód po podaniu 92,5 MBq radiokoloidu znakowanego izotopem ^{99m}Tc wyniosła 4,3 mSv, co przewyższa rekomendowany przez NCRP miesięczny limit dawki dla płodu, niemniej odpowiada pochłanianej przez człowieka rocznej dawce pochodzącej z naturalnego promieniowania tła.

Zgodnie z polskimi rekomendacjami (Dz.U. 2011 nr 51 poz. 265) w przypadku konieczności wykonania u kobiety w ciąży badania diagnostycznego z użyciem produktów radiofarmaceutycznych należy ograniczyć ich aktywność do najmniejszej wartości umożliwiającej badanie, a w przypadku, gdy dawka dla zarodka lub płodu może przekroczyć 5 mSv, uzasadnienie badania należy potwierdzić w dokumentacji medycznej. Dodatkowo za niedopuszczalne uważa się stosowanie u kobiet w ciąży po 8 tygodniach od zapłodnienia jodków znakowanych jodem-131. W przypadku konieczności użycia produktów radiofarmaceutycznych u kobiety karmiącej należy poinformować pacjentkę o konieczności przerwania karmienia piersią lub okresowego zaprzestania karmienia z podaniem długości tego okresu.

LECZENIE – OGÓLNE WYTYCZNE

Do podjęcia decyzji o sposobie leczenia chorej na raka piersi niezbędne są informacje o związanych z chorobą czynnikach prognostycznych i predykcyjnych, takich jak: zaawansowanie kliniczne nowotworu, jego profil biologiczny (typ histopatologiczny, stopień złośliwości histologicznej, ekspresja ER, PR, HER2, wskaźnik proliferacji Ki67), stan ogólny i choroby współistniejące. U pacjentki ciężarnej należy uwzględnić dodatkowe czynniki, takie jak wiek ciąży (etap rozwoju płodu) i preferencje chorej (zaakceptowanie ryzyka podjęcia leczenia dla płodu).

Spektrum metod leczenia kobiet ciężarnych jest takie samo jak w pozostałej populacji pacjentek, choć możliwość stosowania poszczególnych rodzajów terapii zależy od etapu rozwoju płodu.

Powszechnie akceptowanym sposobem postępowania w ciąży jest zabieg operacyjny, wskazany u wszystkich pacjentek z niezaawansowanym, resekcyjnym rakiem piersi. Mastektomię radykalną można przeprowadzić na każdym etapie ciąży. Operacyjne leczenie oszczędzające piersi (*breast-conserving treatment*, BCT), które, zgodnie z przyjętymi standardami, w każdym przypadku wymaga uzupełniającej radioterapii na obszar gruczołu piersiowego, można przeprowadzić wyłącznie w ostatnim trymestrze ciąży, co pozwala bez istotnej zwłoki odroczyć napromienianie do czasu po porodzie. W przypadku, gdy niezbędne jest leczenie systemowe, radioterapię wdraża się 3–6 tygodni po jego zakończeniu^(18,19).

Chemioterapię, wskazaną u pacjentek z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, uważa się za metodę względnie

by NCRP, but corresponds to an annual background radiation dose absorbed by a human.

According to Polish recommendations (Journal of Laws of 2011, No. 51, item 265), if diagnostic testing using radiopharmaceuticals is necessary in a pregnant woman, their activity should be reduced to the lowest possible value and, in the case of a dose for an embryo/fetus that may exceed 5 mSv, the diagnostic request should be justified in medical documentation. Additionally, the use of I¹³¹-labeled iodide in a pregnant woman 8 weeks following conception is considered unacceptable. If administration of radiopharmaceuticals to a breastfeeding woman is necessary, the patient should be advised to abandon or discontinue breastfeeding for certain length of time.

TREATMENT – GENERAL GUIDELINES

Information on prognostic and predictive factors, such as the clinical stage, biological profile (histopathological type, histological grade, ER, PR and HER2 expression, Ki67 proliferation index), overall patient's status and comorbidities, is needed to choose the treatment method for a patient with breast cancer. Additional factors, such as gestational age (stage of fetal development) and patient's preferences (accepting the treatment-related risk for the fetus), should be considered in pregnant patients.

Although the choice of treatment methods is the same as in other patients, the possible use of different therapeutic modalities depends on the stage of fetal development.

Surgical treatment, which is indicated in all patients with non-advanced resectable breast cancer, is a commonly accepted management method used in pregnancy. Radical mastectomy can be performed at any stage of pregnancy. Breast-conserving treatment (BCT), which, according to the accepted standards, always requires adjuvant radiation therapy of the breast, may be performed only in the last trimester, which allows to safely delay irradiation until after birth. If systemic treatment is necessary, radiotherapy is introduced 3–6 weeks after its completion^(18,19).

Chemotherapy, which is indicated in patients with unfavorable prognostic factors, is considered to be relatively safe in the second and the third trimester. The degree of teratogenicity of cytostatics depends on the gestation period, dose and route of administration, treatment duration as well as the biophysical properties of cytostatics (particle size, lipid solubility, protein binding), which determine their ability to cross the placenta. Most toxic drug reactions (spontaneous abortion, premature birth, low birth weight, organ malformations, delayed psychomotor development, carcinogenesis) were reported following the use of cytostatics during embryo- and organogenesis. The most teratogenic agents include antimetabolites and alkylating agents. No toxic effects have been reported for plant alkaloids, taxoids (docetaxel and paclitaxel) and anthracyclines, which show poor placental penetration (large particles). The estimated risk of developmental defects following the use

bezpieczną w II i III trymestrze ciąży. Stopień teratogennego działania leków cytotoksycznych zależy od okresu ciąży, dawki i drogi podania leku, czasu trwania leczenia, a także biofizycznych właściwości cytostatyków (wielkości cząsteczek, rozpuszczalności w lipidach, stopnia wiązania z białkami), które wpływają na ich zdolność przechodzenia przez łożysko. Większość toksycznych działań polekowych (spontaniczne poronienia, porody przedwczesne, niska urodzeniowa masa ciała, malformacje narządowe, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, karcynogeneza) opisywano po stosowaniu cytostatyków w okresie embrio- i organogenezy. Do leków najbardziej teratogennych zalicza się antymetabolity i leki alkilujące. Nie opisano natomiast toksycznego wpływu na płód słabo penetrujących przez łożysko (duże cząsteczki) alkaloidów roślinnych, taksoidów (docetaksel i paklitaksel) i antracyklin. Ryzyko wad rozwojowych płodu po zastosowaniu antracyklin szacuje się na około 1,3% i jest ono porównywalne z ryzykiem dla populacji nieleczonej. Największe doświadczenie klinicznie dotyczy stosowania doksorubicyny, rekomendowanej u kobiet w ciąży. Podczas chemioterapii przeciwwskazane jest karmienie piersią ze względu na przenikanie cytostatyków do mleka matki⁽⁶⁾. W ciąży nie należy stosować trastuzumabu, po którym obserwowano małowodzie i zgony noworodków w wyniku uszkodzenia płuc i nerek⁽⁶⁾. Wykluczone jest także leczenie hormonalne, które może zaburzać właściwy dla okresu ciąży profil hormonalny i wywierać teratogenne działanie na płód (tamoksyfen). Bisfosfoniany, stosowane u pacjentek z rozsiewem choroby do układu kostnego, są przeciwwskazane w ciąży ze względu na ryzyko hipokalcemii i zahamowania aktywności osteoklastów u płodu.

PROMIENIOWANIE A PŁÓD

Kardynalne dowody na niekorzystne efekty popromienne u płodu pochodzą z dwóch głównych źródeł: obserwacji ofiar wybuchów bomb atomowych w Hiroszimie i Nagasaki oraz osób narażonych na ekspozycję związaną z procedurami medycznymi, zwłaszcza napromienianie terapeutyczne. Pierwsze doniesienia o wpływie promieniowania na płód pochodzą z początku XX wieku. Opisują zaburzenia rozwoju umysłowego oraz wady somatyczne u dzieci matek, które przeżyły radioterapię miednicy, zanim zdały sobie sprawę, że są w ciąży. W 1929 roku Goldstein i Murphy przeanalizowali 38 takich przypadków. Wśród malformacji narządowych stwierdzili: mikrocefalię, wodogłowię, zez rozbieżny, ślepotę, rozszczep kręgosłupa, deformacje stóp i kończyn górnych oraz zaburzenia kostnienia kości czaszki. Wnioskowali, że opisane efekty były związane z ekspozycją na wysokie dawki promieniowania i nie dotyczyły przypadków napromienienia miednicy w wyniku diagnostycznych badań radiologicznych⁽²⁰⁾. Głównymi efektami wewnątrzmacicznej ekspozycji płodu na promieniowanie w wyniku wybuchu bomb atomowych w Japonii były mikrocefalia i opóźnienie rozwoju umysłowego. Trzydzieścioro z 1600 obserwowanych po katastrofach dzieci

of anthracyclines is 1.3% and is comparable to the risk in an untreated population. The greatest clinical experience is with doxorubicin, which is recommended in pregnancy. Breastfeeding is contraindicated during chemotherapy due to the passage of cytostatics into breast milk⁽⁶⁾.

Trastuzumab should not be used in pregnancy due to reported cases of microcephaly and neonatal death as a result of lung and kidney damage⁽⁶⁾. Hormonal therapy, which may impair the normal hormonal profile in pregnancy as well as have teratogenic effects on the fetus (tamoxifen), is also contraindicated. Bisphosphonates, which are used in patients with bone metastases, are also contraindicated due to the risk of hypocalcemia and inhibited osteoclast activity in the fetus.

RADIATION AND THE FETUS

There are two main sources of fundamental evidence for the negative radiation-induced effects in the fetus, i.e. observational studies in the victims of atomic bombing in Hiroshima and Nagasaki as well as patients exposed during medical procedures, therapeutic irradiation in particular.

First reports on the effects of radiation on the fetus come from the early 20th century. They describe impaired mental development and somatic defects in children whose mothers underwent pelvic radiation therapy before realizing they were pregnant. In 1929, Goldstein and Murphy analyzed 38 such cases. The authors observed the following organ malformations: microcephaly, hydrocephalus, exotropia, blindness, spina bifida, foot and upper limb deformities as well as impaired skull ossification. They concluded that the described consequences were associated with exposure to high radiation doses rather than diagnostic irradiation of the pelvis⁽²⁰⁾. Microcephaly and delayed mental development were the main consequences of intrauterine fetal exposure to radiation after the bombing in Japan. Significant mental retardation was observed in 30 out of 1,600 children monitored after the disaster, while microcephaly was reported in 62 children. Small head circumference was observed only in cases of exposure to radiation before 16 weeks gestation. Mental retardation was mostly seen after exposure between 8 and 15 weeks gestation, i.e. during cerebral cortex formation. It is believed that this results from impaired proliferation, differentiation and, most of all, impaired cell migration from the site of their origin to the site of their specialized functioning. Both microcephaly and mental retardation show a linear radiation dose dependence and are considered to be deterministic effects, i.e. dependent on exceeding the threshold radiation dose. The estimated dose is 0.1–0.2 Gy (100–200 mGy), which should be considered in the case of required radiological imaging in a pregnant patient^(21–23).

All previous observations of human fetuses exposed to radiation as well as valuable experimental studies in rodents allowed to conclude that the consequences of

wykazywało znacznego stopnia upośledzenie umysłowe, a u 62 stwierdzono mikrocefalię. Mały obwód głowy dotyczył wyłącznie przypadków ekspozycji na promieniowanie przed 16. tygodniem ciąży. Opóźnienie umysłowe występowało najczęściej po ekspozycji pomiędzy 8. a 15. tygodniem ciąży, w okresie formowania się kory mózgu. Uważa się, że ma to związek z upośledzoną proliferacją, różnicowaniem, a przede wszystkim zaburzoną migracją komórek z miejsca ich powstawania do miejsca pełnienia wyspecjalizowanej funkcji. Zarówno mikrocefalia, jak i upośledzenie umysłowe wykazują liniową zależność od dawki promieniowania i są uważane za efekty deterministyczne, to jest zależne od przekroczenia progowej dawki promieniowania. Oszacowano ją na 0,1–0,2 Gy (100–200 mGy), co należy uwzględnić w razie konieczności wykonania radiologicznych badań obrazowych u ciężarnych kobiet^(21–23).

Wszystkie dotychczasowe obserwacje ekspozycji na promieniowanie płodów ludzkich, a także niezwykle wartościowe badania eksperymentalne na gryzoniach pozwoliły wnioskować, że skutki wewnątrzmacicznej ekspozycji zależą w największym stopniu od okresu ciąży, dawki promieniowania, a także mocy dawki.

Narażenie na promieniowanie w okresie preimplantacji (0.–9. dzień po zapłodnieniu) może doprowadzić do śmierci zarodka, a także stwarza ryzyko popromiennej karcynogenezy. W okresie organogenezy (od 10. dnia do 8. tygodnia ciąży) istnieje ryzyko opóźnienia wzrostu płodu, a także powstania malformacji narządowych, wśród których stwierdzano głównie zaburzenia w układzie nerwowym, moczowym i kostnym. Po ekspozycji na dawkę 0,18 Gy (180 mGy) ryzyko malformacji w układzie nerwowym (głównie mikrocefalii) oszacowano na 20%, a po 2,0 Gy (standardowa dawka frakcyjna/dobowa w radioterapii nowotworów złośliwych) – na 100%⁽²⁴⁾. Pomiędzy 8. a 25. tygodniem ciąży narażenie na promieniowanie stwarza ryzyko upośledzenia umysłowego, mikrocefalii i karcynogenezy. Powyżej 25. tygodnia ciąży istnieje wyłącznie ryzyko karcynogenezy, jednak niższe w porównaniu z ryzykiem oszacowanym dla pierwszego trymestru ciąży. Indukowana promieniowaniem karcynogeneza uważana jest za efekt stochastyczny, to znaczy niezależny od dawki progowej. Doll i Wakeford podsumowali opublikowane obserwacje dotyczące popromiennej karcynogenezy u płodu, wskazując, że większość danych dotyczy ekspozycji na dawki powyżej 10 mGy podane w III trymestrze ciąży, co zwiększa ryzyko karcynogenezy o 40% w porównaniu z ryzykiem dla ogólnej populacji⁽²⁵⁾.

Według niektórych autorów ekspozycja płodu na dawki efektywne powyżej 0,1–0,2 Sv może stanowić podstawę do terminacji ciąży. Z kolei American Academy of Pediatrics i American College of Radiology nie uważają terminacji ciąży za zasadną w przypadku, gdy płód był narażony na dawki promieniowania mniejsze niż 50 mGy^(26,27).

Zgodnie z polskimi rekomendacjami (Dz.U. 2011 nr 51 poz. 265) zastosowanie radioterapii u kobiet w ciąży wymaga spełnienia następujących warunków: lokalizacji guza w stosunku do zarodka lub płodu, zastosowania

intrauterine exposure mostly depend on the stage of pregnancy, radiation dose and dose rate.

Preimplantation radiation (day 0 to 9 after conception) can cause death of the embryo as well as involves the risk of radiation-induced carcinogenesis. During organogenesis (between day 10 and week 8 gestation), there is a risk of delayed fetal growth as well as organ malformations, which mainly include nervous, urinary and skeletal system abnormalities. The estimated risk of nervous system malformations (mainly microcephaly) after exposure to a dose of 0.18 Gy (180 mGy) is 20%, while the same risk after exposure to 2.0 Gy (standard fraction/daily dose in radiation therapy for malignancies) is 100%⁽²⁴⁾. Exposure to radiation between 8 and 25 weeks gestation involves the risk of mental retardation, microcephaly and carcinogenesis. After 25 weeks of gestation, there is only a risk of carcinogenesis, which is lower than the risk estimated for the first trimester. Radiation-induced carcinogenesis is considered to be a stochastic effect, i.e. independent of the threshold dose. Doll and Wakeford summarized published observations on radiation-induced fetal carcinogenesis, indicating that most data were related to exposure to doses above 10 mGy administered in the third trimester, which increased the risk of carcinogenesis by 40% compared to the risk in the general population⁽²⁵⁾.

According to some authors, fetal exposure to effective doses higher than 0.1–0.2 Sv may be the basis for pregnancy termination. On the other hand, the American Academy of Pediatrics and the American College of Radiology do not consider pregnancy termination as justified if the fetus was exposed to radiation doses lower than 50 mGy^(26,27).

According to Polish recommendations (Journal of Laws of 2011, No. 51, item 265), the use of radiation therapy in pregnant women requires: determining the location of the tumor in relation to the embryo or the fetus, the use of shields protecting the embryo or the fetus, calculation of the dose for the embryo or the fetus as well as determining the likelihood of damage to the embryo or the fetus. If the risk of severe damage to the embryo or the fetus is very high, the pregnant patient should be notified of this in writing.

EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY (EBRT) FOR BREAST CANCER

Radiation therapy of the breast or the chest wall in the first and the second trimester involves fetal exposure to 0.1–0.3% of the total radiation dose (about 50 Gy), i.e. 0.05–0.15 Gy (50–150 mGy). At the end of pregnancy, when the fetus is located closer to the irradiated field, it may absorb more than 4% (2.0 Gy) of the total dose. Van der Giessen presented a study on fetal exposure to radiation doses depending on the week of pregnancy. For X-ray at beam energies of 6–25 MV, the maximum dose for the fetus was 0.03 Gy (30 mGy) at 8 weeks gestation, 0.2 Gy (200 mGy) at 24 weeks gestation and up to 1.43 Gy (1,430 mGy) at 36 weeks gestation^(28–30).

osłon chroniących zarodek lub płód, obliczenia dawki dla zarodka lub płodu, a także ustalenia prawdopodobieństwa jego uszkodzenia. Jeżeli istnieje wysokie prawdopodobieństwo powstania ciężkiego uszkodzenia zarodka lub płodu, kobietę w ciąży należy o tym poinformować na piśmie.

RADIOTERAPIA RAKA PIERSI ZEWNĘTRZNĄ WIĄZKĄ FOTONÓW (EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY, EBRT)

W I i II trymestrze ciąży radioterapia na obszar gruczołu piersiowego lub ściany klatki piersiowej wiąże się z ekspozycją płodu na 0,1–0,3% całkowitej dawki (około 50 Gy) zastosowanego promieniowania, czyli 0,05–0,15 Gy (50–150 mGy). Pod koniec ciąży, gdy płód położony jest bliżej pola napromienianego, może on otrzymać ponad 4% (2,0 Gy) całkowitej dawki promieniowania. Van der Giessen przedstawił opracowanie dotyczące narażenia płodu na dawkę promieniowania w zależności od tygodnia ciąży. Dla promieniowania X o energii 6–25 MV maksymalna dawka na płód wynosiła 0,03 Gy (30 mGy) w 8. tygodniu ciąży, 0,2 Gy (200 mGy) w 24. tygodniu ciąży i do 1,43 Gy (1430 mGy) w 36. tygodniu ciąży^(28–30).

Dotychczas opublikowano kilka badań szacujących dawkę dla płodu w przypadku zastosowania lokalnej radioterapii z powodu raka piersi. Mazonakis i wsp.⁽³¹⁾ zmierzili dawkę promieniowania X o energii 6 MV w antropomorficznym fantomie symulującym kobietę ciężarną w I, II i III trymestrze ciąży. Gruczoł piersiowy napromieniono standardową dawką 50 Gy. Dawka dla płodu w I trymestrze ciąży wynosiła od 0,021 Gy (21 mGy) do 0,076 Gy (76 mGy) w zależności od wielkości napromienianego pola oraz jego odległości od płodu. W II trymestrze dawka wynosiła od 0,022 Gy (22 mGy) do 0,025 Gy (25 mGy), a w III – od 0,022 Gy (22 mGy) do 0,059 Gy (59 mGy).

Ngu i wsp.⁽³⁰⁾ obliczyli, że w zaawansowanej ciąży, gdy dno macicy znajduje się blisko granicy napromienianego pola, dawka promieniowania dla płodu wynosi 210 mGy i ulega redukcji do 140–180 mGy przy zastosowaniu osłon, jeśli całkowita dawka promieniowania na obszar gruczołu piersiowego wynosi 50 Gy. Opublikowane obserwacje wskazują, że zastosowanie u kobiet ciężarnych terapeutycznych dawek radioterapii na obszar klatki piersiowej wiąże się z niedopuszczalną ekspozycją płodu na promieniowanie, co może prowadzić do jego uszkodzenia na każdym etapie rozwoju. Opisano w takich sytuacjach występowanie wad wrodzonych, opóźnione wzrastanie wewnątrzmaciczne płodu, wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego i wzrost ryzyka poronienia⁽²⁴⁾.

ELIOT (ELECTRON BEAM INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY)

Alternatywą dla napromieniania całej piersi zewnętrzną wiązką promieniowania X jest śródoperacyjna radioterapia wiązką elektronów (*electron beam intraoperative*

Several studies to estimate the dose for the fetus during local radiation therapy in breast cancer have been published so far. Mazonakis et al.⁽³¹⁾ measured 6 MV X-ray dose in an anthropomorphic phantom simulating a pregnant patient in the first, second and third trimester. The breast was irradiated with a standard dose of 50 Gy. The dose for the fetus in the first trimester ranged from 0.021 Gy (21 mGy) to 0.076 Gy (76 mGy), depending on the size of the irradiated field and its distance from the fetus. The dose ranged between 0.022 Gy (22 mGy) and 0.025 Gy (25 mGy) in the second trimester, and between 0.022 Gy (22 mGy) and 0.059 Gy (59 mGy) in the third trimester.

Ngu et al.⁽³⁰⁾ calculated that in advanced pregnancy, when the uterine fundus is located close to the border of the irradiated field, the dose for the fetus is 210 mGy and can be reduced to 140–180 mGy with the use of shielding if the total breast dose is 50 Gy. The published observations indicate that therapeutic radiation doses targeting the chest in pregnant patients cause unacceptable fetal exposure to radiation, which may lead to fetal damage at any developmental stage. Congenital defects, delayed intrauterine growth of the fetus, a risk of childhood cancer and spontaneous abortion have been reported in such situations⁽²⁴⁾.

ELECTRON BEAM INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY (ELIOT)

Electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) is an alternative to whole breast external beam irradiation. During breast-conserving surgery, a mobile linear accelerator delivers a single dose of 20–21 Gy electron radiation into the tumor bed. This method reduces radiation exposure to critical organs and the total duration of adjuvant radiation therapy, with only one fraction of radiation applied to the tumor bed^(32–35). ELIOT may be an integral component of BCT in the first and the second trimester. In the third trimester, when the fetus is located closer to the breasts, the method is considered less safe⁽³⁶⁾. Galimberti et al.⁽³⁶⁾ measured dispersed radiation doses in the uterine region in non-pregnant patients to estimate the possible use of ELIOT in pregnant patients. *In vivo* measurements were performed in 15 premenopausal women who received ELIOT during BCT at a dose of 12 Gy in a single fraction. Thermoluminescent detectors were placed on the skin in the subdiaphragmatic and the suprapubic region as well as in the uterus. For 5–9 MeV electrons, mean subdiaphragmatic doses were 3.7 mGy (1–8.5 mGy), mean pubic doses were 0.9 mGy (0.3–2 mGy), and mean uterine doses were 1.7 mGy (0.6–3.2 mGy)⁽³⁶⁾. It may be concluded based on the described experiments that ELIOT is safe for the fetus in the first and the second trimester. It is suggested to reduce the electron radiation dose to 12 Gy in the second trimester. It is also recommended that the time interval from the birth of child to adjuvant whole breast external beam radiotherapy is not longer than 16 weeks^(37,38).

radiotherapy, ELIOT). Podczas oszczędzającego zabiegu operacyjnego mobilny przyspieszacz liniowy dostarcza pojedynczą dawkę promieniowania elektronowego w wysokości 20–21 Gy na obszar łoży po wyciętym guzie piersi. Metoda ogranicza dawkę promieniowania na narządy krytyczne i pozwala skrócić całkowity czas uzupełniającej radioterapii, ograniczając do jednej liczby frakcji promieniowania stosowaną na obszar łoży po guzie^(32–35). Podczas I i II trymestru ciąży ELIOT może być integralną częścią BCT. W III trymestrze, gdy płód zlokalizowany jest bliżej piersi, metoda uważana jest za mniej bezpieczną⁽³⁶⁾. Galimberti i wsp.⁽³⁶⁾ dokonali pomiarów rozproszonej dawki promieniowania w obszarze macicy u kobiet niebędących w ciąży, by oszacować możliwość zastosowania ELIOT u ciężarnych kobiet. Pomiarów *in vivo* dokonano u 15 kobiet w wieku przedmenopauzalnym, które w trakcie BCT otrzymały ELIOT w dawce 21 Gy w jednej frakcji. W badaniu wykorzystano termoluminescencyjne detektory umieszczone na skórze w okolicy podprzeponowej i nadłonowej oraz w macicy. Dla elektronów 5–9 MeV dawki w okolicy podprzeponowej wynosiły średnio 3,7 mGy (1–8,5 mGy), w okolicy spojenia łonowego – średnio 0,9 mGy (0,3–2 mGy), a w macicy – 1,7 mGy (0,6–3,2 mGy)⁽³⁶⁾. Na podstawie opisanych doświadczeń można wnioskować, że ELIOT jest metodą bezpieczną dla płodu w I i II trymestrze ciąży. W II trymestrze ciąży sugeruje się obniżenie dawki promieniowania elektronowego do 12 Gy. Zaleca się, by czas od urodzenia dziecka do teleradioterapii uzupełniającej na obszar całego gruczołu piersiowego nie przekraczał 16 tygodni^(37,38).

PODSUMOWANIE

Za optymalną metodę leczenia ciężarnych kobiet chorych na raka piersi uważa się mastektomię, której przeprowadzenie możliwe jest nawet we wczesnym okresie ciąży. Radykalny zabieg operacyjny często eliminuje konieczność zastosowania pooperacyjnej radioterapii wiązką zewnętrzną. Jest ona bezwzględnie przeciwwskazana przez cały okres ciąży. Ogranicza to stosowanie oszczędzającego leczenia operacyjnego, zawsze uzupełnianego napromienianiem gruczołu piersiowego, do III trymestru ciąży. Jedyną bezpieczną metodą radioterapii, akceptowaną w I i II trymestrze ciąży i stosowaną w przebiegu BCT, stanowi śródoperacyjna radioterapia wiązką elektronową – ELIOT. Leczenie systemowe jest ograniczone do stosowania cytostatyków, które nie penetrują przez łożysko i są względnie bezpieczne w II oraz III trymestrze ciąży.

Decyzja o podjęciu i kontynuacji leczenia onkologicznego w przypadku ciąży powinna być poprzedzona szczegółową analizą potencjalnych korzyści i ryzyka, z poszanowaniem woli pacjentki. Nie ma danych naukowych, które wskazywałyby, że przerwanie ciąży zmienia zachowanie biologiczne guza lub rokowanie pacjentki. Jeżeli kobieta decyduje się poddać aktywnemu leczeniu i utrzymaniu ciąży, konieczne jest przeprowadzenie interdyscyplinarnej konsultacji w celu optymalizacji kompleksowej opieki nad matką i dzieckiem.

SUMMARY

Mastectomy, which may be performed even at early pregnancy stages, is considered an optimal treatment method in pregnant patients with breast cancer. Radical treatment often eliminates the need to use postoperative external beam radiotherapy, which is absolutely contraindicated throughout pregnancy. Therefore, the use of BCT, which is always followed by breast irradiation, is limited to the third trimester. ELIOT is the only safe radiotherapeutic method, which is accepted in the first and the second trimester and combined with BCT. Systemic treatment is limited to the use of cytostatics, which do not penetrate through the placenta and are relatively safe in the second and the third trimester.

The decision on initiation and continuation of anticancer therapy in a pregnant patient should be based on a detailed analysis of potential benefits and risks as well as respect the will of the patient. There is no scientific evidence to suggest that pregnancy termination can change the biological behavior of the tumor or the patient's prognosis. If the patient decides for active treatment while maintaining pregnancy, an interdisciplinary consultation is necessary to ensure optimal comprehensive care for the mother and the child.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Pentheroudakis G, Pavlidis N: Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42: 126–140.
2. Mignot L: Cancer du sein et grossesse: le point de vue du séniologue. *Bull Cancer* 2002; 89: 772–778.
3. Waalen J: Pregnancy poses tough questions for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 900–902.
4. Krzakowski M, Jassem K (eds.): Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2009: 233–234.
5. Ring AE, Smith IE, Ellis PA: Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16: 1855–1860.
6. Krzakowski M, Warzocha K (eds.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Vol. I, Via Medica, Gdańsk 2013: 492–503.
7. Cardonick E, Dougherty R, Grana G et al.: Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010; 16: 76–82.
8. International Commission on Radiological Protection: Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP* 2000; 30: iii–viii, 1–43.
9. National Council on Radiation Protection and Measurements: Review of NCRP Radiation Dose Limit for Embryo and Fetus in Occupationally-Exposed Women. Report 53, Bethesda, MD, NCRP, 1977.
10. Sharp C, Shrimpton JA, Bury RF: Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation during Pregnancy. National Radiological Protection Board, College of Radiographers, Royal College of Radiologists, Chilton, Didcot, Oxon, UK, 1998.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

11. National Council on Radiation Protection and Measurements: Recommendations on Limits for Exposure to Ionizing Radiation. Report 91, Bethesda, MD, NCRP, 1987.
12. National Council on Radiation Protection and Measurements: Recommendations on Limits for Exposure to Ionizing Radiation. Report 116, Bethesda, MD, NCRP, 1993.
13. Streffer C, Shore R, Konermann G et al.: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 2003; 33: 205–206.
14. International Commission on Radiological Protection: Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). ICRP Publication 90. Elsevier Science Ltd, Oxford UK, 2004.
15. Hall EJ, Giaccia AJ: Radiobiology for the Radiologist. 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
16. Hatch M, Brenner A, Bogdanova T et al.: A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed *in utero* to iodine-131 from Chernobyl fallout. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 899–906.
17. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G et al.: Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1348–1351.
18. Middleton LP, Amin M, Gwyn K et al.: Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer 2003; 98: 1055–1060.
19. Pirvulescu C, Mau C, Schultz H et al.: Breast cancer during pregnancy: an interdisciplinary approach in our institution. Breast Care (Basel) 2012; 7: 311–314.
20. Goldstein L, Murphy DP: Microcephalic idiocy following radium therapy for uterine cancer during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1929; 18: 189–195, 281–282.
21. Otake M, Schull WJ: Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. Int J Radiat Biol 1998; 74: 159–171.
22. Otake M, Schull WJ: Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. Int J Radiat Biol 1993; 63: 255–270.
23. Otake M, Schull WJ, Lee S: Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a re-analysis. Int J Radiat Biol 1996; 70: 755–763.
24. Kal HB, Struikmans H: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 2005; 6: 328–333.
25. Doll R, Wakeford R: Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 1997; 70: 130–139.
26. Greer BE, Goff BA, Koh W: Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds.): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 2nd ed., Lippincott Raven, New York 1997.
27. Brent RL: The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 484–510.
28. Van der Giessen PH: Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. Radiother Oncol 1997; 42: 257–264.
29. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J et al.: Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 995–999.
30. Ngu SL, Duval P, Collins C: Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. Australas Radiol 1992; 36: 321–322.
31. Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J et al.: Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 386–391.
32. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al.: A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated. Eur J Cancer 2001; 37: 2178–2183.
33. Veronesi U, Gatti G, Luini A et al.: Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. Arch Surg 2003; 138: 1253–1256.
34. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al.: Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery: experience with 590 cases. Ann Surg 2005; 242: 101–106.
35. Veronesi U, Gatti G, Luini A et al.: Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. Breast J 2003; 9: 106–112.
36. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC et al.: 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.
37. Whelan T, Olivetto I, Levine M; Health Canada's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). CMAJ 2003; 168: 437–439.
38. Vujovic O, Yu E, Cherian A et al.: Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 760–764.