Mammakarzinom in der Schwangerschaft

Interdisziplinäres Vorgehen und Behandlungsoptionen

Wird während einer Schwangerschaft bei der Patientin ein Mammakarzinom diagnostiziert, muss das weitere therapeutische und geburtshilfliche Vorgehen interdisziplinär und in einer auf diese Situation spezialisierten Klinik erfolgen. Die Therapie sollte so nah wie möglich an der Standardtherapie für nichtschwangere Brustkrebspatientinnen erfolgen.

SIBYLLE LOIBL

Das Mammakarzinom ist bei Frauen unter 35 Jahren die häufigste Krebserkrankung; sie macht zirka ein Drittel aller Malignome bei Frauen in diesem Alter aus. Somit ist auch Brustkrebs eine der häufigsten Krebserkrankungen während einer Schwangerschaft, wenn nicht gar die häufigste, mit einer Inzidenz von zirka 1:3000. Da das Alter der Gebärenden steigt, wird in Zukunft das Mammakarzinom in der Schwangerschaft häufiger vorkommen. Etwa 1 bis 3% aller Mammakarzinome werden zurzeit während einer Schwangerschaft diagnostiziert.

Diagnostik

Mehr als 90% der Mammakarzinome werden in der Schwangerschaft durch die Patientin selbst entdeckt. Durch die Hypervaskularisation und eine physiologische Brustvergrösserung während der Schwangerschaft werden Karzinome klinisch häufig übersehen. Die Zeitspanne vom ersten Verdacht bis zur endgültigen Diagnose der Erkrankung ist während der Schwangerschaft deutlich verlängert. Unklare Befunde sollten auch in der Schwangerschaft weiter abgeklärt werden. Auch eine Mammografie kann sicher durchgeführt werden. Die Aufnahme sollte mit einem Schutz des Bauches erfolgen, da damit das Risiko für den Fötus/Embryo mit 50 mrad als gering angesehen werden kann. Die Grenzdosis für das ungeborene Kind liegt bei 10 rad (100 mGy). Aufgrund der Parenchymveränderungen kann die Mammografie in ihrer Aussagekraft verringert sein. Eine Kernspintomografie ist in der Schwangerschaft dagegen nicht indiziert, da Gadolinum als Kontrastmittel kontraindiziert und die MRT-Untersuchung der Mamma ohne Kontrastmittel nicht aussagekräftig ist.

Besteht der Verdacht auf eine maligne Veränderung, sollte neben der Bildgebung auch eine histologische Abklärung erfolgen.

Allgemein sollte zum Ausschluss respektive bei Verdacht auf ein Mammakarzinom in der Schwangerschaft folgende Vorgehensweise gewählt werden:

- *Bei der ersten Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung* sollte auch die Brust untersucht werden.
- Vor *Beginn einer Sterilitätsbehandlung* sollte eine Brustuntersuchung in Kombination mit einer Mammografie und gegebenfalls einer Ultraschalluntersuchung erfolgen, da diese Frauen in der Regel älter (> 35 J.) sind und damit ein höheres Risiko tragen.
- *Jede verdächtige Veränderung* an der Brust, die länger als einen Monat besteht, muss weiter abgeklärt werden.
- *Zur Ergänzung* sollte eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.
- *Bei Verdacht auf Malignität* muss eine histologische Sicherung mittels Stanzbiopsie erfolgen.
- *Bestätigt sich der Verdacht* auf eine Brustkrebserkrankung, sollte ein komplettes Staging durchgeführt werden mit beidseitiger Mammografie, Ultraschall der Leber, Röntgen der Lunge mit entsprechendem Bauchschutz sowie einer Kernspintomografie ohne Kontrastmittel der Wirbelsäule zum Ausschluss von Metastasen. Auf ein Knochenszintigramm sollte wegen der Strahlenbelastung verzichtet werden.

Häufige Tumorcharakteristika bei schwangeren Brustkrebspatientinnen

Mammakarzinome werden in der Schwangerschaft bis zu elf Monate später entdeckt als ausserhalb der Schwangerschaft, sodass sich die meisten Schwangeren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Aus diesem Grund ist auch die Rate bereits nodalpositiver (Lymphknotenbefall der Achselhöhle) Patientinnen höher im Vergleich zu nichtschwangeren Brustkrebspatientinnen gleichen Alters. In aktuellen Untersuchungen bei Frauen mit Brustkrebs während der Schwangerschaft betrug die Rate der positiven Achsellymphknoten rund 79%. Knapp 30% der Tumoren waren in dieser Untersuchung hormonab-

hängig. Schwangere Mammakarzinompatientinnen haben im Vergleich zu Nichtschwangeren ein zirka 2,5-fach erhöhtes Risiko einer Fernmetastasierung bei Primärdiagnose.

Insgesamt unterscheiden sich die Tumorcharakteristika der schwangeren und nichtschwangeren Patientin gleichen Alters nicht voneinander (*Tabelle 1*).

Obwohl das Mammakarzinom in der Schwangerschaft im Allgemeinen in fortgeschritteneren Stadien diagnostiziert wird, besteht durch die Schwangerschaft keine schlechtere Prognose, vergleicht man Alter und Stadium der Frauen. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei nodalnegativen Patientinnen (schwangere und nichtschwangere) 82%. Bei Nodalpositiven (mit Lymphknotenbefall) liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate in beiden Gruppen bei 59% (*Tabelle 2*) (1).

Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft sollte sich so nah wie möglich an die Therapieempfehlungen bei Brustkrebspatientinnen ohne gleichzeitige Schwangerschaft anlehnen (2). In der *Abbildung* sind die Therapieempfehlungen vorgestellt. Diese Empfehlungen schliessen ein individuelles Vorgehen in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung, dem Erkrankungsstadium, dem Kinderwunsch sowie den Wünschen der Patientin/des Paares nicht aus. Der Kinderwunsch ist in jedem Fall zu respektieren. Die Patientin und ihre Familie sind über die Therapiemöglichkeiten, die Risiken für Mutter und Kind und die Möglichkeit der Erfüllung des Kinderwunsches nach der Brustkrebserkrankung aufzuklären.

In den Erkrankungsstadien II und III sollte eine präoperative Chemotherapie erwogen werden. Mittlerweile ist dieses Vorgehen gleichberechtigt zu der klassischen adjuvanten Therapie zu sehen. (vgl. *Abbildung*).

Lokale Therapie

Die Operation kann auch während der Schwangerschaft sicher und ohne Komplikationen für das Ungeborene durchgeführt werden (3). Der brusterhaltenden Operation mit Entfernung der axillären Lymphknoten sollte wenn möglich der Vorzug gegeben werden. Die Entfernung des Wächterlymphknotens anstelle der klassischen Axillaoperation wurde an schwangeren Patientinnen nicht systematisch untersucht. Es gibt jedoch Publikationen, die auch während der Schwangerschaft eine entsprechende Biopsie nicht als kontraindiziert ansehen, da die maximal zu erwartende Strahlenbelastung nur bei 4,3 mGy liegt (4, 5). Wegen der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen ist die Markierung mit Patentblau nicht zu empfehlen (6). Das Vorgehen ist individuell mit der Patientin zu besprechen.

Die Bestrahlung der Brust sollte nicht während der Schwangerschaft erfolgen, auch wenn es Untersuchungen von Lymphompatientinnen gibt, bei denen die

Tabelle 1:

Histopathologische Kriterien bei Patientinnen mit einem schwangerschaftsassoziierten Mammakarzinom (PABC) im Vergleich zu nichtschwangeren Brustkrebspatientinnen (nach Loibl et al., 2006) (2)

Autor	Studiendesign	Patientinnen (Zahl, Charakteristika)	Histologie	Grading	ER- und PR- positiv (+); negativ (-)	Her-2/neu
Ishida et al.	Fallkontrollstudie	- 72 schwanger; - 120 stillen; - 191 Kontrollen	Kein Unterschied	Nicht durchgeführt	- Weniger ER-(+)-schwangere Patientinnen - weniger ER-(+)- und PR-(+)-schwangere und -stillende Patientinnen	Nicht durchgeführt
Elledge et al.	Fallkontrollstudie	- 15 schwanger; - 411 Kontrollen	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt	Kein Unterschied bei ER (+) und PR (+)	58% der Fälle Her-2/neu (+) vs. 16% der Kontrollen
Tobon u. Horowitz	Retrospektive Fallserie	14 Pat.	93% duktal invasives Karzinom	Nicht durchgeführt	- ER (-) oder niedrig bei 50%; - PR (-) in 64%	Nicht durchgeführt
Bonnier et al.	Fallkontrollstudie	- 154 Pat. PABC; - 308 Kontrollen	Kein Unterschied	Kein Unterschied	Schwangere weniger ER (+) oder PR (+)	Nicht durchgeführt
Shousha	Fallkontrollstudie	- 14 Pat. PABC; - 13 Kontrollen	Invasiv duktal: 71% PABC vs. 69% Kontrollen	Entdifferenziert: 80% PABC vs. 33% Kontrollen	ER (-): 50% PABC vs. 9% Kontrollgruppe PR (-): 70% PABC vs. 36% Kontrolle	Her-2/neu (+): 44% PABC vs. 18% Kontrollgruppe
Middleton et al.	Prospektive Fallserie	38 schwanger; 1 PABC	100% invasiv duktal Karzinom	Entdifferenziert: 84%	ER (-): 72% PR (-): 76%	Her-2/neu (+): 28%
Reed et al.	Retrospektive Fallserie	122 PABC (20 schwanger)	invasiv duktal Karzinom 82%	95% G2-3	ER (-): 66% PR (-): 72%	Her-2/neu (+): 44%

PABC = pregnant associated breast cancer

Tabelle 2:
Ausgewählte Studien zum Vergleich der Prognose bei Patientinnen mit schwangerschaftsassoziiertem Mammakarzinom (PABC) und nicht schwangeren Kontrollen (nach Loibl et al., 2006) (2)

Autor	Patientinnenzahl	Überleben (Jahre)	Untergruppe	Überleben PABC %	Überleben Nicht-PABC %	P-Wert
Nugent	19 PABC 157 Kontrollen	5 J. OAS	alle	56	56	n.s.
Petrek	63 PABC	5 J. OAS	alle	61	73	n.s.
			N0	82	82	n.s.
			N+	47	59	n.s.
		10 J. OAS	alle	45	61	n.s.
			N0	77	75	n.s.
			N+	25	41	n.s.
Ishida	192 PABC/191 Kontrollen	10 J. OAS	alle	55	79	0,001
			N0	85	93	0,05
			N+	37	62	0,01
Zemlickis	118/102 PABC 269 Kontrollen	10 J. OAS	alle	40	48	0,6
Chang	21 PABC 199 Kontrollen	5 J. OAS	alle	57	70	n.s.
Guinee	26 schwanger (66 PABC)	5 J. OAS	alle	40	70	< 0,0001
Anderson	22 PABC 205 Kontrollen	10 J. OAS	I-IIA	73	74	n.s.
			IIB-IIIA	17	47	
Bonnier	154 PABC	5 J. RFS	alle	69	81	0,01
	(62 schwanger)	5 J. MFS	alle	45	68	0,0009
	308 Kontrollen		N0	63	77	n.s.
			N+	31	63	0,0001
		5 J. OAS	alle	61	75	0,001

PABC: pregnancy associated breast cancer; OAS: Gesamtüberleben; RFS: rezidivfreies Überleben; MFS: metastasenfreies Überleben; N0: nodal negativ; N+: nodal positiv

Bestrahlung keine negativen Folgen für das Ungeborene hatte. Häufig ist die Bestrahlung in der Schwangerschaft nicht akut wichtig, da post- oder auch präoperativ die Chemotherapie erfolgt. Dieser Ablauf bestimmt in der Regel die Standardtherapie; eine Verzögerung der Bestrahlung um bis zu sechs Monate ist nicht nachteilig und daher möglich (7, 8) (*Tabelle 3*).

Systemische Therapie

Die *Standardregime wie (F)EC und CMF* sind für schwangere Brustkrebspatientinnen gut beschrieben (9). Die meisten (Langzeit-)Daten über mögliche negative Auswirkungen für das Kind durch eine Chemotherapie stammen von Lymphom- und Leukämiepatientinnen (10). Grundsätzlich hängt das Schädigungspotenzial von der Substanz und dem Zeitpunkt der Applikation ab. Im ersten Schwangerschaftsdrittel steigt das Fehlbildungsrisiko auf 10 bis 20%, sinkt aber danach auf 1,2%. Jedoch sind während einer Chemotherapie Wachstumsverzögerungen und Blutbildveränderungen bei Kindern beschrieben worden.

Methotrexat kann zu Fehlbildungen führen, vor allem im ersten Trimenon, wenngleich bei Applikation im ersten Schwangerschaftsdrittel gesunde Kinder zur Welt kamen. Die Grenzdosis scheint hier bei 10 mg zu liegen. Andere Substanzen dieser Klasse wie 5-Fluorouracil scheinen keine Fehlbildungen zu verursachen. Anthrazykline und Alkylanzien (Adriamycin und Cyclophosphamid) können jenseits des ersten Trimenons verabreicht werden, in der Regel ohne nachteilige Auswirkungen auf das Ungeborene (11).

Zum Einsatz der *Taxane* gibt es zahlreiche Fallberichte, die in keinem der Fälle über nachteilige Folgen für das Kind berichten (12). Da die Plazenta über potente Mechanismen verfügt, um Medikamente wieder auszuschleusen (u.a. das P-Glyko-

Tabelle 3:
Risiko der Bestrahlung während der Schwangerschaft (nach Kal et al., 2005) (7)

Zeit nach Konzeption in Wochen	Effekt	Grenzwert	Risiko pro 0,1 Gy	Spontane Häufigkeit
0-2	Abort	Unbekannt	0,1	0,3-0,6
3-8	Fehlbildung	0,1-0,2	0,05	0,06
8-15	Mentale Retardierung	0,1	0,04	0,005
	IQ-Abfall	0,1		
16-25	Mentale Retardierung	0,3	0,01	0,005
	IQ-Abfall	0,1		
0-38	Leukämie oder solide Tumoren in der Kindheit	Kein Grenzwert	0,02-0,03	0,002-0,003

protein oder das BCRP), können Tubulin-bindende Zytostatika wie die Taxane und Vinkaalkaloide wahrscheinlich auch während der Schwangerschaft im 2. und 3. Trimenon gefahrlos appliziert werden (13).

Auf eine *endokrine Therapie mit Tamoxifen* sollte während der Schwangerschaft verzichtet werden, da hierunter Fehlbildungssyndrome beschrieben wurden wie das sogenannte Goldenhar-Syndrom (bei welchem es zu Gesichtsfehlbildungen kommt) oder auch Fehlbildungen des Genitales.

Trastuzumab kann im Primatenmodell die Plazentaschranke passieren, es konnten aber keine Veränderungen bei Affenkindern beobachtet werden. Bisher sind insgesamt zehn Fallberichte publiziert worden, bei denen eine adjuvante oder metastasierte Behandlung während der Schwangerschaft erfolgte. Insgesamt wurden ein Todesfall infolge einer Frühgeburt sowie mehrere Fälle von Oligohydramnion bis hin zum Anhydramnion berichtet. Daher gilt die Trastuzumabtherapie während der Schwangerschaft als kontraindiziert (14). Trastuzumab kann die VEGF-Expression hemmen, daher ist es möglich, dass auf diesem Weg die Bildung des Fruchtwassers verhindert wird.

Lapatinib wurde bei einer Patientin bis zur 11. SSW verabreicht, ohne dass negative Folgen für das Kind eintraten.

Antiangiogenetisch wirkende Substanzen wie *Bevacizumab*, das beim metastasierten Mammakarzinom zugelassen ist und in (neo)adjuvanten Studien geprüft wird, müssen unter allen Umständen vermieden werden, da hier mit Fehlbildungen gerechnet werden muss. Diese Erfahrung hat uns vor Jahrzehnten der Einsatz von Talidomid gelehrt, welches in erster Linie antiangiogenetisch wirkt und heute mit Erfolg in der Antitumortherapie eingesetzt wird.

Die *Bisphosphonate*, obwohl in zwei Studien als erfolgreiche Therapeutika zur Rezidivprophylaxe beschrieben, sind bis anhin nicht zur adjuvanten Therapie zugelassen (15). Eine geringe Anzahl von Fallberichten beschreibt keine negativen Effekte auf das Kind. Jedoch gilt es zum einen zu bedenken, dass die Bisphosphonate eine Hypokalzämie bewirken können, die bei der schwangeren Frau Kontraktilitätsstörungen des Uterus herbeiführen können. Zum anderen können

Abbildung:
Therapierichtlinien bei Brustkrebsdiagnose während der Schwangerschaft im 1. und 2./3. Trimenon (2)

Abbildung 1a: **Zeitpunkt der Diagnosesicherung: < 12. bis 14. SSW**

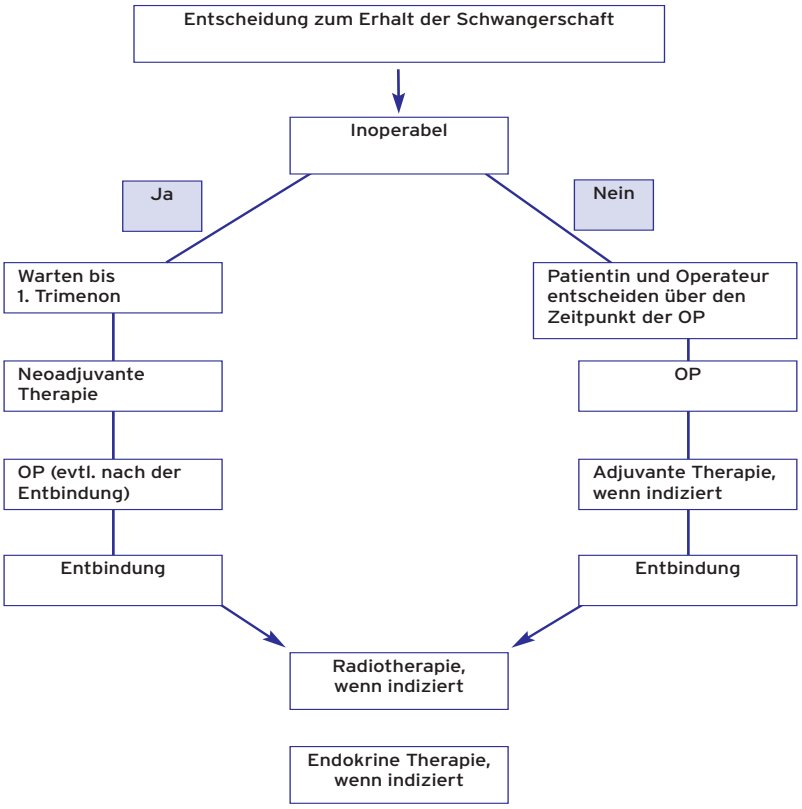
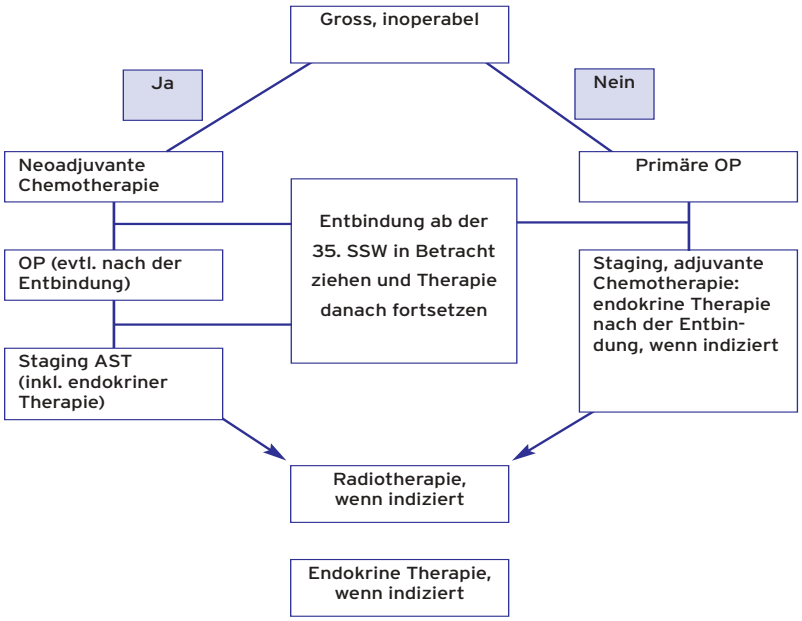


Abbildung 1b: **Zeitpunkt der Diagnosesicherung: 12. bis 34. SSW**



Zeitpunkt der Diagnosesicherung: > 34. SSW

Sofortige Entbindung im Fall eines inflammatorischen oder hoch aggressiven Karzinoms. In allen anderen Fällen kann die Reife des Kindes abgewartet werden, um nach der Entbindung die Therapie zu beginnen.

die Bisphosphonate die Plazentaschranke passieren und beim Fötus ebenfalls eine Osteoklastenhemmung induzieren. Diese sind bisher nicht berichtet worden, dennoch sollte von Bisphosphonaten, wenn nicht unbedingt indiziert, während der Schwangerschaft Abstand genommen werden.

Das Neugeborene

Daten über die Therapiefolgen für das Kind (kindliches Outcome) von Müttern mit Brustkrebs in der Schwangerschaft variieren in den Studien. Insgesamt sind die Kurzzeit- ebenso wie die Langzeitnebenwirkungen gering. Mögliche frühe Nebenwirkungen der mütterlichen Therapie für das Kind betreffen das blutbildende System und einen Haarverlust; von diesen Reaktionen erholen sich die Neugeborenen. Einige Publikationen berichten von einem geringeren Geburtsgewicht. Alle potenziellen Nebenwirkungen sind gegen die Schäden wegen Frühgeburtlichkeit abzuwägen. Auch hier gilt: Je früher und unreifer ein Kind geboren wird, desto höher sind die Morbidität und Mortalität.

Dagegen sind Berichte über mögliche Spätschäden rar. Die grösste und aktuellste Untersuchung von Frauen mit hämatologischen Erkrankungen stammt aus Mexiko, die Studie erstreckt sich über einen Zeitraum von fast 30 Jahren: 84 Kinder wurden von Frauen geboren, die während der in utero wegen der mütterlichen Krankheit eine Chemotherapie erhielten, 38 davon während des ersten Schwangerschaftsdrittels. Bei den Kindern traten bisher keine Malignome oder akute Leukämien auf, ihre Fertilität war nicht beeinträchtigt, und es traten keine Wachstumsverzögerungen oder Defizite in der geistigen Entwicklung auf. Insgesamt scheint die Gabe von Zytostatika auch in der Schwangerschaft nach Abschluss des ersten Trimenons sicher zu sein.

Weitere Hinweise zum geburtshilflichen Vorgehen

Die Patientin und ihr Ungeborenes sollten in einem Zentrum betreut werden, wo sowohl die Mutter mit ihrer Karzinomerkrankung als auch das Kind pränatal und geburtshilflich bestens versorgt sind. Durch einen frühen Ultraschall sollte das Schwangerschaftsalter exakt bestimmt werden. Vor Beginn der systemischen Therapie und vor jedem Chemotherapiezyklus sollte eine Wachstumskontrolle des Kindes erfolgen. Im Fall von Abnormalitäten wie Oligohydramnion und Wachstumsretardierung des Kindes sowie bei ausgedehnter Anämie der Mutter sollten weitergehende Untersuchungen wie Doppleruntersuchungen der Nabelschnurgefässe und der kindlichen Gefässe erfolgen.

Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen wie Präeklampsie sollten nach Standard behandelt werden.

Planung der Entbindung

Die Entbindung sollte mit der laufenden Therapie koordiniert werden. Gegen eine vaginale Entbindung spricht in der Regel nichts, vielmehr sollte ihr aufgrund der geringeren Morbidität der Vorzug gegeben werden, vor allem dann, wenn eine Fortsetzung der Chemotherapie nach der Entbindung geplant ist. Die Geburt kann bei Bedarf eingeleitet oder auch als eine Sectio caesarea durchgeführt werden, je nach geburtshilflicher Indikation und Befinden der Mutter nach der Therapie. Ideal ist ein Abstand zur Chemotherapie sowohl vor als auch nach der Entbindung von 10 bis 14 Tagen (manche Empfehlungen gehen von bis 21 Tagen aus), um das Infektionsrisiko von Kind und Mutter so gering wie möglich zu halten. Grundsätzlich sollte der Entbindungsmodus unabhängig von der Erkrankung nach den Wünschen der Patientin und den geburtshilflichen Notwendigkeiten gewählt werden.

Ist die Fortsetzung der Chemotherapie nach der Entbindung geplant, sollte abgestillt werden, da einige Zytostatika (v.a die Taxane) lipophile Eigenschaften haben und sich daher in der Muttermilch in erhöhter Konzentration wiederfinden.

Insgesamt ist eine Metastasierung in die Plazenta sehr selten; diese wurde aber bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen beobachtet. Die postpartale histologische Untersuchung der Plazenta ist obligat.

Ausblick in die Zukunft

Aufgrund der Fortschritte und der Erfahrungen im Umgang mit schwangeren Karzinompatientinnen muss (und sollte) wegen des Mammakarzinoms keine Abruptio erfolgen. Eine Beratung und Betreuung dieser Patientinnen sollte in jedem Fall in einem ausgewiesenen Zentrum erfolgen.

Um mehr über diese seltene Koinzidenz zu erfahren, wurde eine Registerstudie der German Breast Group (GBG-29) ins Leben gerufen. Frauen, die während der Schwangerschaft an einem Mammakarzinom erkranken, sollen in diesem Register aufgenommen werden. Es besteht die Möglichkeit, die Patientinnen sowohl prospektiv wie auch retrospektiv in die Studie aufzunehmen. Paraffingewebe des Karzinoms und der Plazenta wird für weiterführende Untersuchungen aserviert. Weitere Informationen hierzu erhalten Sie unter www.germanbreastgroup.de/pregnancy. ■

PD Dr. med. Sibylle Loibl
German Breast Group
GBG-Forschungs-GmbH
Martin-Behaim-Strasse 12
D-63263 Neu-Isenburg
E-Mail:
Sibylle.Loibl@
germanbreastgroup.de

Quellen:

1. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A.: Prognosis of pregnancy associated breast cancer. Cancer 1991; 67: 869–872.

2. Loibl S, von Minckwitz G, et al.: Breast carcinoma during pregnancy. Recommendations from an International Expert Meeting. Cancer 2006; 106: 237–46.

3. Berry DL, Theriault RL, et al.: Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17: 855–861.

4. Gentilini O, Cremonesi M, et al.: Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1348–1351.

5. Mondi MM, Cuenca RE, et al.: Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol 2007; 14: 218–221.

6. Crivellaro M, Senna G, et al.: Anaphylaxis due to patent blue dye during lymphography, with negative skin prick test. J Investig Allergol Clin Immunol 2003; 13: 71–72.

7. Kal HB, Struikmans H.: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 2005; 6: 328–33.

8. Hebert-Croteau N, Freeman CR, et al.: A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004; 88: 187–196.

9. Ring AE, Smith IE, Jones A et al.: Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. J Clin Oncol 2005; 23: 4192–4197.

10. Aviles A, Neri N.: Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoma. 2001; 2: 173–177.

11. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al.: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006; 107: 1219–1226.

12. Loibl S.: New therapeutic options for breast cancer during pregnancy. Breast Care 2008; 3: 171–176.

13. Smit JW, Huisman MT, et al.: Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. J Clin Invest 1999; 104: 1441–1447.

14. Aebi S., Loibl S.: Breast Cancer during pregnancy. Recent Results Cancer Res. 2008; 178: 45–55.

15. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD et al.: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 1998; 339: 357–363.