

PRACA POGLĄDOWA

Bożenna Karczmarek-Borowska ^{1(A,B,D,F,G)}, Kamila Golon ^{2(B,D,F,G)}

Rak piersi w ciąży

Breast cancer in pregnancy

¹ Zakład Onkologii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

² Oddział Onkologii Klinicznej Podkarpackiego Centrum Onkologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie

STRESZCZENIE

Rak piersi w ciąży to nowotwór rozpoznany w okresie do pierwszego roku po zakończeniu ciąży lub w okresie laktacji. Wpływ ciąży na proces nowotworowy nie jest do końca wyjaśniony. Rozpoznanie choroby opiera się na podstawie badań wykonywanych standardowo jak u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem stosowania technik obrazowania promieniowaniem jonizującym oraz rezygnacji z użycia kontrastu. Leczenie nowotworu przebiega podobnie jak u innych pacjentek, lecz zaleca się mastektomię dopiero po ukończeniu pierwszego trymestru ciąży. Nie zaleca się leczenia oszczędzającego z powodu przeciwwskazań do radioterapii uzupełniającej w trakcie trwania ciąży. Na podstawie badań wykazano, że bezpieczne są schematy chemioterapii oparte na antracyklinach oraz cyklofosfamidzie. Inne cytostatyki oraz hormonoterapia są przeciwwskazane z powodu poważnych uszkodzeń płodu. Leczenie wspomagające w postaci leków przeciwwymiotnych, przeciwbólowych jest dopuszczalne, jednak pod pewnymi warunkami. Po zakończeniu ciąży nie jest zalecane karmienie piersią podczas stosowania chemioterapii, leczenia biologicznego oraz hormonoterapii, ponieważ wiele leków przenika do mleka matki.

Nie ustalono ostatecznie wpływu ciąży na rokowanie raka piersi. Ponieważ zmiany gruczołu piersiowego podczas ciąży i karmienia traktowane są jako fizjologiczne, zdarza się, że

ABSTRACT

Breast cancer in pregnancy is a neoplasm diagnosed during the first year postpartum or during lactation. Effect of pregnancy on the neoplastic process is not fully understood. The diagnosis is based on the tests performed as in case of non-pregnant women with the exception of the use of ionizing radiation imaging techniques and use of contrast agent. The course of cancer treatment is the same as for other patients, but mastectomy is recommended after the first trimester of pregnancy. Conservative treatment is not recommended due to contraindications for radiotherapy during pregnancy. The studies have demonstrated that chemotherapy regimens based on anthracycline and cyclophosphamide are safe. Other cytotoxic drugs and hormonal therapy are contraindicated because of severe damage to the fetus. Adjunctive therapy in the form of antiemetics, analgesics is permitted, but under certain conditions. Breast-feeding after labour is not recommended during chemotherapy, hormonal therapy and biological therapy, because many drugs are excreted into breast milk.

Definite effect of pregnancy on breast cancer prognosis has not been established. Since changes in the mammary gland during pregnancy and lactation are considered as physiological, it happens that diagnosis is delayed even up to 7 months. It is believed that abortion does not improve

Udział współautorów / Participation of co-authors: A. autor koncepcji i założeń pracy / author of the concept and objectives of paper; B. zbieranie materiału / collection of data; C. realizacja badań / implementation of research; D. opracowanie, analiza i interpretacja wyników / elaborate, analysis and interpretation of data; E. analiza statystyczna danych / statistical analysis; F. przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; G. opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; H. pozyskanie funduszy / obtaining funds

opóźnienie diagnozy sięga nawet 7 miesięcy. Uważa się, że przerwanie ciąży nie poprawia wyników leczenia. Kolejną ciążę można rozważać po około 3 latach od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego, po wykluczeniu wznowy choroby oraz przerzutów odległych.

Słowa kluczowe: nowotwór złośliwy piersi, ciąża, diagnostyka, leczenie

Wstęp

Rakiem piersi współistniejącym z ciążą określa się nowotwór rozpoznany nie tylko w czasie trwania ciąży, ale także w pierwszym roku po jej zakończeniu bądź w okresie laktacji. Stanowi on istotny problem kliniczny. Leczenie powinno uwzględniać bezpieczeństwo matki i płodu, a jednocześnie być skuteczne. Statystyki wykazują, że rak występuje z częstością 1 na 3000–10 000 ciąż, przy czym obserwuje się wzrost liczby zachorowań ze względu na tendencję do późniejszego zachodzenia w ciążę. Średnia wieku chorych na ten nowotwór wynosi 33 lata. Zauważono częstsze współistnienie raka piersi z ciążą u nosicielek mutacji genów BRCA1 i BRCA2. Wpływ ciąży na proces nowotworowy nie jest do końca wyjaśniony. Wśród niektórych badaczy panuje pogląd, że wytwarzany przez trofoblast w I trymestrze płodowy czynnik immunosupresyjny może pośrednio upośledzać odporność komórkową, co może przyspieszać rozwój procesów nowotworowych. Poza tym, poprzez lepsze ukrwienie narządów nowotwór może szybciej dawać przerzuty. Lokalizacja przerzutów nowotworowych może obejmować wówczas płód i łożysko. Nadal pozostaje nieznanym wpływ zmian hormonalnych. Wiadomo jedynie, że estradiol hamuje działanie limfocytów odpowiedzialnych za obronę komórkową [1].

Rozpoznanie

Istotne jest, aby jak najwcześniej wykryć ewentualne nieprawidłowości w obrębie gruczołu piersiowego. Każda podejrzana zmiana wymaga wykonania dodatkowych badań obrazowych oraz pobrania materiału do badania histopatologicznego. Po odpowiednim osłonięciu brzucha ciężarnej możliwe jest wykonanie mammografii, która jako jedyna wyklucza obecność rozległych mikrozwłanień. Dawka przyjętego promieniowania jonizującego wynosi 200–400 mGy, jest ona bezpieczna dla płodu. Niestety czułość tego badania jest stosunkowo niska (70%). Znacznie dokładniejsze jest badanie ultrasonograficzne piersi, a czułość wynosi około 90%. W celu potwierdzenia rozpoznania raka piersi u ciężarnej należy wykonać biopsję gruboigłową lub otwartą – w zależności od wskazań. Biopsja cienkoigłowa nie jest zalecana z kilku powodów. Przede wszystkim daje fałszywie dodatnie wyniki, ale też nie dostarcza wystarczających informacji na temat rodzaju nowotworu, stopnia złośliwości oraz czynników rokowniczych. Celem oceny stopnia zaawansowania dozwolone jest wykonanie USG jamy brzusznej

treatment results. Another pregnancy can be considered only after 3 years when anticancer treatment is finished, cancer relapse and distant metastases are ruled out.

Key words: malignant breast cancer, pregnancy, diagnostics, treatment

Introduction

Breast carcinoma during pregnancy is determined as not only cancer diagnosed during pregnancy, but also in the first year postpartum or during lactation. It is an important clinical issue. Treatment to be effective should take into account the safety of the mother and the fetus at the same time. Statistics show that cancer occurs in 1 in 3 000–10 000 pregnancies, wherein the increase in the incidence is observed due to the tendency to conceive a baby at a later age. The average age of patients with this cancer is 33. Coexistence of breast cancer and pregnancy was more frequently diagnosed in carriers of gene mutations in BRCA1 and BRCA2. Effect of pregnancy on the neoplastic process is not fully understood. Some researchers believe that fetal immunosuppressive agent produced by the trophoblast in the first trimester may indirectly impair cellular immunity, which may accelerate the development of neoplastic processes. Moreover, improved blood circulation in organs can result in more rapid metastases.

Location of metastases may include the fetus and the placenta. The impact of hormonal changes still remains unknown. It is only proved that estradiol inhibits the action of lymphocytes which are responsible for cellular defense [1].

Diagnosis

It is important to detect any abnormalities in the breast as soon as possible. Any suspicious change requires additional imaging tests and sampling for histopathological examination. After covering the abdomen of a pregnant woman appropriately, it is possible to have a mammogram which is the only test that can rule out the presence of extensive microcalcifications. Accepted dose of 200–400 mGy of ionizing radiation is safe for the fetus. Unfortunately, the sensitivity of this test is relatively low (70%). An ultrasound of the breast is much more accurate and the sensitivity is approximately 90%. In order to confirm the diagnosis of breast cancer in a pregnant woman, core needle biopsy or open (surgical) biopsy should be performed - depending on the indication. A fine needle aspiration is not recommended for several reasons. First of all, it gives false-positive results, but it did not provide sufficient information on the type of tumor, degree of malignancy and prognostic factors. Abdominal ultrasound and chest X-ray with mandatory cover of the fetus assess the staging. MRI is also allowed, provided

oraz prześwietlenie klatki piersiowej, obowiązkowo przy użyciu osłony na płód. Dopuszcza się również rezonans magnetyczny, pod warunkiem rezygnacji z kontrastu gadolinowego, natomiast tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy oraz badania radioizotopowe są bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży [1–4].

Dane z literatury wskazują, że 75–90% przypadków rozpoznanych w ciąży stanowi rak gruczołowy, głównie o niskim stopniu zróżnicowania. Ciężarne kobiety z rakiem piersi mają zwykle niższą ekspresję receptorów hormonalnych w porównaniu z grupą kontrolną. Częściej obserwuje się ekspresję genu HER2, p53, antygenu jądrowego Ki-67 [5–12].

Leczenie

Ogólne zasady leczenia polegają na dążeniu do osiągnięcia maksymalnej korzyści przy minimalnej toksyczności dla matki i płodu. Ekspertki *European Society for Medical Oncology* zalecają, żeby unikać przerywania ciąży, z wyjątkiem sytuacji, kiedy zagrożone jest zdrowie matki lub płodu [13].

Zabieg operacyjny

Uważa się, że operacja powinna być przeprowadzona dopiero po zakończeniu pierwszego trymestru ciąży z powodu podwyższonego ryzyka poronienia. Zwykle stosuje się mastektomię radykalną, bez natychmiastowej rekonstrukcji piersi. Jest to spowodowane podwyższonym ryzykiem niedotlenienia płodu z powodu dłuższego czasu znieczulenia i większej utraty krwi podczas mastektomii połączonej z zabiegiem rekonstrukcji, nie wspominając o gorszym efekcie kosmetycznym. Można dopuścić do wykonania zabiegu oszczędzającego, zgodnie z zasadami leczenia chorych nieciążarnych, a radioterapię uzupełniającą należy odłożyć na okres po rozwiązaniu. Istnieją doniesienia o możliwości przeprowadzenia biopsji węzła wartownika, pod warunkiem zastosowania technetu-izotopu o krótkim czasie półtrwania [14, 15].

Chemioterapia

Przed rozpoczęciem leczenia systemowego należy ustalić wiek ciąży oraz ocenić czy rozwój płodu przebiega prawidłowo. Wskazana jest współpraca z zespołem ginekologów. W pierwszym trymestrze ciąży należy unikać chemioterapii ze względu na wysokie ryzyko poronienia oraz wad rozwojowych, sięgające nawet 19%, podczas gdy ryzyko wystąpienia wad w 2 i 3 trymestrze wynosi tylko 1,3% [9]. U kobiety ciężarnej zmiany fizjologiczne w metabolizmie wątroby, nerek oraz objętości osocza wpływają na klirens chemioterapeutyku, dlatego trudno jest dobrać odpowiednią dawkę leku, unikając działań niepożądanych. Zaleca się, aby dawkę obliczać jak u chorych nieciążarnych. Poród powinien nastąpić przeciętnie 3 tygodnie po ostatnim kursie chemioterapii, a okres ten pozwoli uniknąć neutropenii u matki i u płodu. Na

gadolinium contrast agent is not administered. However, CT of the abdomen and pelvis, and radionuclide scans are absolutely contraindicated in pregnancy [1–4].

Literature data suggest that 75–90% of diagnosis of cancer in pregnancy is adenocarcinoma usually with a low degree of differentiation. Pregnant women with breast cancer have generally lower level of expression of hormone receptors in comparison to the control group. Expression of HER2 gene, p53, nuclear antigen Ki-67 are more frequently observed [5–12].

Treatment

General guidelines of treatment stress the need to achieve maximum benefit with minimal toxicity to the mother and the fetus. Experts of European Society for Medical Oncology recommend to avoid an abortion except when the mother's or the fetus health is at risk [13].

Surgery

It is believed that the operation should be carried out only after the first trimester of pregnancy due to an increased risk of a miscarriage. Typically a radical mastectomy without immediate breast reconstruction is performed. This is due to an increased risk of fetal hypoxia while prolonged anesthesia and greater blood loss during mastectomy combined with reconstruction, not to mention a worse cosmetic result. A conserving surgery of breast may be allowed in accordance with the principles of treatment of non-pregnant patients and complementary radiotherapy should be postponed for a period after delivery. It was reported that a sentinel lymph node biopsy can be administered provided the isotope with a short half-life is used [14, 15].

Chemotherapy

Gestational age must be determined before starting a treatment to assess whether the fetus develops properly. It is advisable to work with a team of gynecologists. Chemotherapy should be avoided in the first trimester of pregnancy because of the high risk of a miscarriage and congenital defects that reach even 19% while the risk of defects in the 2nd and 3rd trimester is only 1.3% [9]. Physiological changes in the metabolism of the liver, kidney and plasma volume of a pregnant woman affect the clearance of the chemotherapeutic agent, so it is difficult to choose the correct dose avoiding side effects. It is recommended to calculate the dose as in non-pregnant patients. A childbirth should take place on average 3 weeks after the last course of chemotherapy and this period will prevent neutropenia in the mother and the fetus. Based on observations, it was concluded that weekly regimens of chemotherapy have the advantage because of shorter duration of the nadir (low blood count) and a more accurate monitoring of the pregnancy.

Adjuvant chemotherapy based on anthracycline and cyclophosphamide is indicated in patients after surgery

podstawie obserwacji uznano, że cotygodniowe schematy chemioterapii mają przewagę z powodu krótszego okresu nadiru (spadku wartości morfologicznych krwi) oraz możliwości dokładniejszego monitorowania ciąży.

U pacjentek z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wskazana jest chemioterapia uzupełniająca po zabiegu operacyjnym, oparta na antracyklinach i cyklofosfamidzie. Wiele badań wskazuje, że są to schematy bezpieczne. *MD Anderson Cancer Center* w latach 1989 do 2006 przeprowadziło badanie polegające na podawaniu ciężarnym, w sumie 57 chorym, chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu, doksorubicynie oraz cyklofosfamidzie. Podawano średnio 4 kursy (od 1 do 6). W momencie porodu średni wiek ciąży wynosił 37 tygodni, a ostatni kurs chemioterapii podano w 35 tygodniu. Wszystkie dzieci urodzono żywe, z tego troje z wadami: zespołem Downa, refluksom moczowodowym, stopą końsko-szpotawą. Jedna matka zmarła z powodu zatoru tętnicy płucnej po cesarskim cięciu [15].

Loibl i wsp. przedstawili wyniki leczenia oraz ocenili bezpieczeństwo chemioterapii dla matki i płodu [16]. Do badania włączono 447 kobiet, z czego 413 miało postawione rozpoznanie wczesnego raka piersi. Mediana wieku badanych wyniosła 33 lata (22–51 lat), natomiast mediana wieku ciążowego w momencie rozpoznania – 24 tyg. (5–40.). Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto stan zdrowia noworodka do 4. tygodnia po porodzie. Wykazano, że chemioterapię otrzymywało 197/413 badanych kobiet (48%) i średnio były to cztery cykle (od 1–6). Antracykliny przyjmowało 178 kobiet, 15 przyjmowało cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl, a 14 taksany. Chemioterapia miała wpływ na masę urodzeniową dziecka ($p=0,018$), jednak bez wpływu pozostawała ilość podanych cykli ($p=0,71$). Przyjmowanie chemioterapii nie zwiększało ryzyka porodu przedwczesnego. Działania niepożądane stosowania cytostatyków wystąpiły u 40/386 noworodków (10%) i były one częstsze u dzieci urodzonych przedwcześnie niż u noworodków urodzonych o czasie (po 37. tyg.). Powikłania występowały częściej u noworodków narażonych na działanie cytostatyków w czasie życia płodowego niż u dzieci nienarażonych na ich działanie ($p=0,00045$). Odnotowano dwa zgony noworodków, jednak autorzy nie wiązali tych zgonów z chemioterapią. Mediana czasu przeżycia bez nawrotu choroby u kobiet, które rozpoczęły leczenie w trakcie ciąży wyniosła 70,6 miesięcy, natomiast u kobiet, które zaczęły otrzymywać chemioterapię dopiero po porodzie 94,4 miesiące ($p=0,539$). Pomimo tego, że wyniki badania wskazują, że dzieci narażone na działanie cytostatyków mają niższą masę urodzeniową i większe ryzyko powikłań niż dzieci, których matki nie przyjmowały chemioterapii w czasie ciąży, to różnice te nie były istotne statystycznie. Ponadto, opóźnienie rozpoczęcia leczenia nie wpływało znacząco na czas przeżycia bez nawrotu choroby.

with unfavorable prognostic factors. Many studies have shown that these regimens are safe. Between 1989 and 2006 MD Anderson Cancer Center carried out a study involving administration to a total of 57 pregnant patients chemotherapy based on 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. A mean of four courses (from 1 to 6). At birth the mean gestational age was 37 weeks and the last course of chemotherapy was administered at 35 weeks. All children were delivered alive out of which three with defects: Down's syndrome, vesicoureteral reflux, equinovarus foot. One mother died of pulmonary embolism after cesarean section [15].

Loibl et al reported the results of treatment and assessed the safety of chemotherapy for the mother and the fetus [16]. The study included 447 women of whom 413 had an established diagnosis of early breast cancer. The median age of patients was 33 years (22–51 years), and median gestational age at diagnosis – 24 weeks (5–40). The health of a newborn up to 4 weeks after the birth was accepted as a 1^o efficacy endpoint. It was shown that chemotherapy was administered to 197/413 women surveyed (48 %) and on average there were four cycles (1–6). Anthracyclines were given to 178 women, 15 were taking cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil, and 14 of them taxanes. Chemotherapy had an impact on the child's birth weight ($p=0.018$), but the number of cycles had no effect ($p=0.71$). Receiving chemotherapy did not increase the risk of preterm delivery. Adverse effects of cytostatics occurred in 40/386 infants (10%) and were more frequent in children born preterm than in infants born at term (after 37 weeks). Complications were more common in newborns exposed to cytostatic drugs during fetal life than in children not exposed to their effects ($p=0.00045$). Two deaths of newborns were noted, however, the authors did not connect them with chemotherapy. The median of time without relapse in women who started treatment during pregnancy was 70.6 months, whereas in women who began receiving chemotherapy until after delivery 94.4 months ($p=0.539$). Although the results of the study indicated that children exposed to cytostatic drugs have lower birth weight and higher risk of complications than children whose mothers did not receive chemotherapy during pregnancy, these differences were not statistically significant. In addition, the delayed start of treatment did not significantly affect the survival without relapse.

Another study examined 104 cases of pregnant women who received chemotherapy on average at 20 weeks of gestation. 69% received anthracycline with cyclophosphamide. Other regimes included: 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide and taxoids. Neutropenia occurred in 5 cases, mouth ulcers in 3, there were 2 episodes of constipation, tachycardia, anaphylaxis, cellulitis of an arm. Complications in the fetus are: intrauterine growth restriction in 8 cases, pulmonary complications in

Tab. 1. Działania niepożądane cytostatyków stosowanych u kobiet w ciąży

Tab. 1. The side effects of cytostatics used in pregnant women

Pochodne platyny Platinum derivatives	Opóźnienie rozwoju płodu, niedosłuch Intrauterine growth restriction, hearing impairment
Etopozyd Etoposid	Pancytopenia u płodu i noworodka Fetal and neonatal pancytopenia
Trastuzumab Trastuzumab	Małowodzie, bezwodzie, zaburzenia czynności nerek Oligohydramnios, anhydramnios, renal disorders
Lapatynib Lapatinib	Brak danych u ludzi; badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną No data concerning humans; the studies on animals showed reproductive toxicity
Kapecytabina Capecitabine	Brak danych u ludzi; w badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach kapecytabina powodowała wady i śmiertelne uszkodzenia zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym No data concerning humans; the studies on reproductive toxicity on animals showed that capecitabine caused defects and lethal damage of the fetus. These effects are attributed to fluoropyrimidine derivatives.
Gemcytabina Gemcitabine	Brak danych u ludzi; badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję No data concerning humans; the studies on animals showed adverse effect on reproduction
Vinorelbina Vinorelbine	Może wykazywać działanie genotoksyczne (powstanie aneuploidów i poliploidów) Can have genotoxic effect (formation of aneuploid and poliploid)
Metotreksat Methotrexate	Prowadzi do występowania wad letalnych Can lead to lethal defects

W innym badaniu przeanalizowano 104 przypadki kobiet w ciąży, które otrzymywały chemioterapię, średnio w 20. tygodniu. 69% otrzymało antracykliny z cyklofosfamidem. Pozostałe schematy to: 5-fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid oraz taksany. W 5 przypadkach wystąpiła neutropenia, w 3 owrzodzenie jamy ustnej, po 2 epizody zaparc, tachykardii, anafilaksji, zapalenia tkanki łącznej ramienia. Powikłania u płodu to: opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego u 8, powikłania płucne u 5, hiperbilirubinemia u 3, powikłania łożyskowe u 2 noworodków, a 1 dziecko zmarło w wieku 13 miesięcy z powodu ciężkiej choroby autoimmunologicznej [17]. W opublikowanym przypadku stosowania taksanów w leczeniu podczas ciąży, 21 chorych otrzymało paklitaksel, 16 docetaksel, w połączeniu z doksorubicyną i/lub cyklofosfamidem. Nie zaobserwowano zgonów wewnątrzmacicznych. U jednego noworodka poddanego działaniu wielu cytostatyków wystąpiło zwężenie odźwiernika. Nie ma pewności, który lek miał na to największy wpływ [18]. Inne cytostatyki wykazują zróżnicowany profil toksyczności, dlatego unika się podawania ich kobietom ciężarnym (tab. 1).

Hormonoterapia nie jest zalecana w czasie ciąży. Po tamoksyfenie opisywano wady wrodzone nawet w 20% przypadków: zespół Goldenhara, wystąpiły również krwawienia z pochwy oraz spontaniczne poronienie [19–23]. Inhibitory aromatazy natomiast są przeciwwskazane przed menopauzą. Istnieją dwa doniesienia na temat stosowania pamidronianu w leczeniu hiperkalcemii w 3 trymestrze ciąży. Po porodzie wystąpiła przejściowa hipokalcemia u obu noworodków, prawdopodobnie w wyniku hamowania przytarczyc z powodu hiperkalcemii matki, a nie działania samego bifosfonianu [24]. Długoterminowe

5 patients, hyperbilirubinemia in 3, placental complications in 2 infants and 1 child died at the age of 13 months due to severe autoimmune disease [17].

The use of taxanes in the treatment during pregnancy was investigated in another study. 21 patients received paclitaxel, 16-docetaxel in combination with doxorubicin and/or cyclophosphamide. There were no stillbirths. Pyloric stenosis occurred in one infant treated many cytostatics. It is uncertain which drug had the biggest influence [18]. Other cytotoxic drugs have varied profile of toxicity, therefore administration of them to pregnant women is avoided (Table 1).

Hormone therapy is not recommended during pregnancy. After tamoxifen administration birth defects were reported even in 20% of cases: Goldenhar syndrome, vaginal bleeding and spontaneous abortion were reported [19–23]. Aromatase inhibitors are contraindicated while before menopause. There are two reports on the use of pamidronate in the treatment of hypercalcemia in the 3rd trimester of pregnancy. After the birth, transient hypocalcemia occurred in both infants, probably due to inhibition of parathyroid in hypercalcaemia of a mother, not due to bisphosphonate itself [24]. Long-term effects on bone and physical development of a child are not known.

Radiotherapy

Adjuvant radiotherapy should be deferred until the labour. In the case there are urgent indications, the fetus should be covered and the dose monitored. The highest risk exists in the first trimester, i.e. during embryogenesis and organogenesis. Radiation at that time could result in birth defects or mental retardation. In the third trimester

skutki działania na kości i rozwój fizyczny dziecka nie są znane.

Radioterapia

Radioterapia uzupełniająca powinna być odroczone do momentu rozwiązania. W przypadku pilnych wskazań należy stosować osłony na płód i monitorować dawkę. Największe ryzyko istnieje w pierwszym trymestrze, czyli okresie embriogenezy i organogenezy. W tym czasie napromienianie może skutkować wystąpieniem wad wrodzonych lub upośledzeniem umysłowym. W III trymestrze ciąży, kiedy istnieją trudności z osłonięciem płodu, zastosowanie promieniowania jonizującego wiąże się często z rozwojem białaczki i guzów litych w pierwszych latach życia dziecka [25, 26].

Terapia wspomagająca

Dostępne jest wiele preparatów przeciwwymiotnych. Wykazano, że metoklopramid jest bezpieczny we wszystkich okresach ciąży. Doniesienia wskazują na brak działań niepożądanych również antagonistów receptora serotoninowego (ondasetronu). Brakuje natomiast danych dotyczących ryzyka wystąpienia wad u dzieci po zastosowaniu antagonisty receptorów NK1 (aprepitant). Badania na zwierzętach wykazały względne bezpieczeństwo. Kortykosteroidy, przede wszystkim prednizolon i hydrokortyzon zaleca się dopiero w 2. i 3. trymestrze. Czynniki wzrostu linii granulocytarnej przechodzą przez łożysko, ale nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, szczególnie w 2. i 3. trymestrze. Erytropoetyny nie przechodzą przez łożysko, nie ma informacji jak dotąd o ich teratogennym działaniu. Stosowanie leków przeciwbólowych w postaci niesteroidowych leków przeciwzapalnych dopuszcza się między 12. a 32. tygodniem ciąży. Paracetamol można podawać maksymalnie do 4 gramów na dobę [27–32].

Rokowanie

Jak dotąd brak potwierdzonych informacji, aby przedwczesne zakończenie ciąży poprawiało rokowanie chorych na raka piersi. Takie rozwiązanie należy rozważyć, jeżeli prognozowane przeżycie chorej będzie krótsze od czasu trwania ciąży, a także, jeśli przewiduje się, że płód będzie znacząco narażony na działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego. Ponieważ zmiany gruczołu piersiowego podczas ciąży i karmienia traktowane są jako fizjologiczne, zdarza się, że opóźnienie rozpoznania sięga nawet 7 miesięcy. Analiza zachorowań w jednolitych grupach chorych na raka piersi ciężarnych i niebędących w ciąży pokazała, iż pomimo opóźnienia postawienia diagnozy nie było większych różnic w przeżyciach w obu powyższych grupach. Kolejną ciążę można rozważać po około 3 latach od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego, natomiast zaleca się u chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych planowanie kolejnej

of pregnancy, when there are difficulties with shielding of the fetus, the use of ionizing radiation is often associated with the development of leukemia and solid tumors in the first years of life of a baby [25, 26].

Adjunctive therapy

There are many antiemetics. It has been shown that metoclopramide is safe in all stages of pregnancy. Reports indicate no adverse effects of the serotonin receptor antagonists (ondasetron). There are no data, however, on the risk of defects in children after application of the NK1 receptor antagonist (aprepitant). Studies on animals showed relative safety. Corticosteroids particularly prednisolone and hydrocortisone are recommended only in the 2nd and 3rd trimester. The growth factors of granulocyte lines pass through the placenta, but there are no contraindications to their administration especially in the 2nd and 3rd trimester. Erythropoietin does not pass through the placenta, there is no information so far about its teratogenic action. The use of analgesics in the form of non-steroidal anti-inflammatory drugs is permitted between 12 and 32 weeks of gestation. Paracetamol can be administered up to 4 grams per day [27–32].

Prognosis

So far, no information confirmed that the premature termination of pregnancy improved the prognosis for patients with breast cancer. Such a solution should be considered if the prognosis of patient's survival is shorter than the duration of the pregnancy and if it is anticipated that the fetus will be significantly exposed to the side effects of anticancer treatment. Because changes in the mammary gland during pregnancy and lactation are considered as physiological, it may occur that the delay in diagnosis is up to 7 months. Analysis of morbidity in uniform groups of pregnant and non-pregnant patients with breast cancer showed that despite the delay of diagnosis there were no major differences in survival rate between these groups. Another pregnancy can be considered after about 3 years after the end of anticancer treatment, but it is recommended that patients with metastases to regional lymph nodes can plan another pregnancy after 5 years. The presence of cancer should be ruled out prior to considering next pregnancy [33–35].

Treatment during lactation

The principles of diagnosis and treatment in a patient postpartum are the same as for women who are not pregnant. Mastectomy or breast conserving surgery and radiotherapy are used according to standard recommendations. There are no contraindications to chemotherapy or hormonal therapy, it should be remembered that drugs are excreted in human milk, therefore feeding during chemotherapy, hormonal therapy and biological therapy is not recommended [24].

ciąży po 5 latach. Przed planowanym zajściem w kolejną ciążę należy wykluczyć obecność nowotworu [33–35].

Leczenie w okresie laktacji

U chorej po porodzie zasady diagnostyki i leczenia są identyczne, jak u kobiet niebędących w ciąży. Mastektomia lub zabieg oszczędzający oraz radioterapia stosowane są według standardowych zaleceń. Nie ma przeciwwskazań do chemioterapii lub hormonoterapii, należy tylko pamiętać, że leki są wydzielane do mleka matki, dlatego karmienie podczas chemioterapii, leczenia biologicznego oraz hormonoterapii nie jest zalecane [24].

Podsumowanie

Rak piersi w ciąży stanowi coraz większe wyzwanie dla lekarzy onkologów i ginekologów. Tendencja do zachodzenia w ciążę w późniejszym wieku sprawia, że notuje się wzrost częstości zachorowań na ten nowotwór. Dotąd nie przeprowadzono prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży z powodu licznych kontrowersji. Dostępne są jedynie materiały z analiz retrospektywnych oraz niewielkich badań klinicznych drugiej fazy. To wszystko sprawia, że podejmując decyzję o diagnostyce i leczeniu trudno oprzeć się na dowodach naukowych, w dużym stopniu do każdego przypadku podchodzi się indywidualnie. W każdym przypadku trzeba brać pod uwagę korzyści oraz ewentualne ryzyko toksyczności dla matki i dziecka.

Bardzo ważne jest podejście wielodyscyplinarne i współpraca lekarzy onkologów, ginekologów, neonatologów, a także psychologów. Ogólne zasady leczenia są zbliżone do obowiązujących w leczeniu kobiet niebędących w ciąży. Zabieg chirurgiczny i chemioterapia może być dozwolona od drugiego trymestru ciąży, natomiast przeciwwskazana jest radioterapia oraz hormonoterapia. W okresie laktacji leczenie prowadzone jest identycznie jak u nieciążarnych. Cytostatyki i leki hormonalne przenikają do mleka, więc karmienie dziecka jest zabronione. Rokowanie jest podobne jak u chorych nieciążarnych.

Conclusions

Breast cancer in pregnancy is a growing challenge for oncologists and gynecologists. The trend for pregnancy at a later age causes higher incidence of this cancer. So far there have been no prospective randomized clinical trials in pregnant women because of numerous controversies. There are only retrospective analyzes of materials and minor second phase clinical trials. All these factors result with difficulties to rely on scientific evidence while making decision about the diagnosis and treatment. Each case is approached individually to a large extent. In any case, the benefits and possible risks of toxicity for the mother and the child should be taken into account. A multidisciplinary approach and collaboration of oncologists, gynecologists, neonatologists, and psychologists is very important. General guidelines of treatment are similar to those applicable in the treatment of non-pregnant women. Surgery and chemotherapy may be allowed from the second trimester, but radiotherapy and hormonal therapy are contraindicated. Treatment in lactation is carried out exactly as in non-pregnant women. Cytostatic and hormonal drugs are excreted in milk, so feeding the child is prohibited. The prognosis is similar to non-pregnant patients.

Piśmiennictwo / References

1. Ignatowicz-Pacyna A: Leczenie chorych na raka piersi w ciąży. W: Rak piersi. Kornafel J(red), CMKP, Warszawa 2010; 131-140.
2. Krzakowski M. (red.): Nowotwory u kobiet w ciąży. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013; 497-510.
3. Krzemieniecki K: Rak piersi współistniejący z ciążą. W: Rak piersi. Jassem J, Krzakowski M(red.), Via Medica, Gdańsk 2009; 233-235.
4. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 15: 106(2): 237-246.
5. Litton J, Theriault R, Gonzalez-Angulo A. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (LondEngl)*. 2009; 5 (3) : 243-249.
6. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer*. 2003; 98 (5):1055-1060.
7. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int. J. Cancer*. 1997; 72 (5):720-727.
8. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, et al. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *VirchowsArchiv*. 2003; 443 (1):44-50.
9. 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.
10. Pereg D, Koren G, Lishner M: Nowotwór złośliwy w czasie ciąży. Trudności i możliwe rozwiązania problemu. *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009; 1: 65-77.
 11. Markwitz W, Bręborowicz G.H.: Nowotwory w czasie ciąży. W: *Ginekologia Onkologiczna*. Tom 2. Markowska J. (red.), Urban & Partner, Wrocław 2012.
 12. Elledge R.M., Ciocca D.R., Langone G., et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2/neu protein in breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499-2506.
 13. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., et al. Ciąża i płodność u chorych na nowotwory złośliwe. Podsumowanie zaleceń European Society for Medical Oncology. *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2014; 1: 27-33.
 14. Loibl S., Han S.N., von Minckwitz G., et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observation study. *Lancet Oncology* 2012; 13:887-896.
 15. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76-82.
 16. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):887-96.
 17. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: A systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21:425-426.
 18. Litton J, Theriault R. Breast cancer and pregnancy: Current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2010; 15: 1238-1247.
 19. Braems G., Denys H., de Wever O., et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist* 2011; 16: 1547-1551.
 20. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271:1905-1906.
 21. Isaacs RJ, 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.
 22. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997;350:183.
 23. Ring A. E, Smith I.E, Ellis P. A. Breast cancer and pregnancy. *Annals of Oncology* 2005; 16(12); 1855-1860.
 24. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. Edition 8. Lippincott Williams & Wilkins; PA, USA: 1998; 447.
 25. Kal H.B., Struikmans H.: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.*, 2005; 6: 328-333.
 26. Otake M., Schull W. J.: Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998; 74: 159-171.
 27. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 2004; 5: 283-291.
 28. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al.: Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Inter Med*, 1992; 152: 573-576.
 29. Amant F, Van Carlesten K, Halaska M.J et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting. *Inter. J. Gynecol. Ca.* 2009; 19: 1-12.
 30. Mir O. et al.: Nowe możliwości terapeutyczne w chemioterapii raka piersi podczas ciąży. *Onkol. Prak. Klin*, 2008; 4:65-73.
 31. Adamowicz K, Goszczyńska- Matysiak E, Adamowicz J i in. Diagnostyka i leczenie systemowe nowotworów złośliwych u ciężarnych kobiet. *Onkol. Prak. Klin*. 2008; 5: 165-171.
 32. Van Calsteren K. Wpływ leczenia przeciwnowotworowego u kobiet w ciąży na zdrowie dziecka. *MP Onkologia*; 2012; 6(35): 9-16.
 33. Sajdak S., Englert-Golon M.: Nowotwory złośliwe u kobiet w ciąży. *Ginekologia Praktyczna*, 2009, 3; 17-20.
 34. Litwiniuk M, Niwińska A. Macierzyństwo kobiet leczonych wcześniej z powodu raka piersi. *Onkol. Prak. Klin*. 2007; 3: 23-27.
 35. Petrek J.A. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 528-531.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Bożenna Karczmarek-Borowska
Oddział Onkologii Klinicznej Podkarpackiego
Centrum Onkologii Wojewódzkiego Szpitala
Specjalistycznego w Rzeszowie
Tel. 17 866 64 50, Fax 17 866 64 65
bkb8@tlen.pl