

KARCINOM PRSU V SOUVISLOSTI S TĚHOTENSTVÍM

BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY

HALAŠKA, M.¹, ROB, L.¹, STRNAD, P.¹, STANKUŠOVÁ, H.², KOMÁR, M.¹, ŠUCHOVÁ, K.¹, CHOD, J.¹, HREHORČÁK M.¹

¹ GYNEKOLOGICKO-PORODNICKÁ KLINIKA 2. LF UK A FN MOTOL, PRAHA

² RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FN MOTOL, PRAHA

¹ DEPT. OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY OF THE 2ND MEDICAL FACULTY, CHARLES UNIVERSITY, PRAGUE

² DEPT. OF RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY FN MOTOL, PRAGUE

Souhrn

Východiska: Cílem naší studie je vyhodnocení vlastního souboru a diskuse o dostupných zkušenostech s řešením karcinomu prsu diagnostikovaným během těhotenství nebo v období do jednoho roku po porodu. **Typ studie a soubor:** Mezi lety 2002 a 2006 jsme shromáždili soubor 10 žen s diagnózou karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím, z toho sedm během těhotenství, tři do jednoho roku po porodu. Terapie byla zvolena individuálně vzhledem k týdnu gravidity, stádiu onemocnění a vzhledem k rozhodnutí samotné pacientky. Zaznamenali jsme informace týkající se věku matky v době stanovení diagnózy, způsobu léčby, typu porodu, neonatálních výsledků a stavu pacientek. **Metody a výsledky:** Průměrný věk pacientek byl 32,2 roku. Z pacientek s karcinomem během těhotenství dvě ukončily těhotenství potratem, jednou byla provedena prs zachraňující operace, u dvou pacientek byla podána chemoterapie. Ve třech případech bylo ukončeno těhotenství císařským řezem, dvě porodily spontánně. U pacientek s karcinomem diagnostikovaným po porodu jsme se řídili standardními terapeutickými postupy. Všichni novorozenci jsou zdraví, dvě z našich pacientek jsou mrtvé, s jednou pacientkou jsme ztratili kontakt, ostatní jsou dále dispenzarizovány. **Závěry:** Karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím je vzácná situace, vzhledem k nedostatku informací je terapeutický přístup zcela individuální. Pacientky by měly být soustředěny do specializovaných center.

Klíčová slova: karcinom prsu, těhotenství, chemoterapie, léčba.

Summary

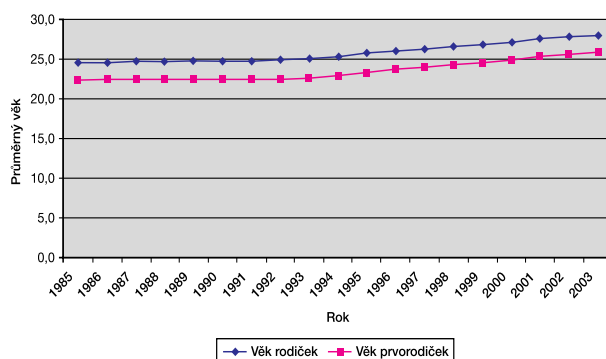
Backgrounds: The aim of our study was to evaluate our sample of patients and discuss current opinions on the breast cancer diagnosed during pregnancy or within one year after the delivery. **Design and Subjects:** Between the years 2002 and 2006 ten women were referred to our department, seven with the diagnosis of breast cancer during pregnancy, three within one year after the delivery. The treatment was selected individually with respect to the stage of pregnancy, the stage of the disease and to the patient's decision. The average age at the time of the diagnosis, the treatment chosen, the way of delivery, the newborn's and mother's condition were recorded. **Methods and Results:** The average age was 32.2. Two patients underwent termination of the pregnancy, in one patient a breast conserving surgery was performed, in two patients chemotherapy was administered, in three patients we induced preterm delivery, three patients delivered via caesarean section, two patients delivered spontaneously. After delivery we followed standard therapeutic guidelines. All of the children were healthy, in one newborn rectal atresia was diagnosed and the infant was operated on. Two of our patients have died, the contact with one of them has been lost and the rest of the patients are alive. **Conclusions:** Breast cancer diagnosed during pregnancy is a rare situation, which needs to be managed individually as there is a lack of information about such patients. These patients should be treated in specialized centers.

Key words: breast neoplasms, pregnancy, chemotherapy, disease management.

Úvod

Problematika karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím nabývá v poslední době stále více na významu. Ženy stále častěji oddalují těhotenství na pozdější věk, čímž výrazně přibývá pacientek, u kterých je diagnostikován karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím. Průměrný věk pacientek s karcinomem prsu v těhotenství se pohybuje mezi 32 až 38 lety [1]. V současné době jsou to přibližně 1-3 případy na 10 000 těhotenství, což představuje druhou nejčastější malignitu v těhotenství. Většina autorů popisuje karcinom prsu spojený s těhotenstvím jako takový zhoubný nádor, který se objevil během těhotenství, v průběhu laktace nebo do jednoho roku po porodu [2]. Touto definicí se řídíme i my v naší práci.

Graf 1. Průměrný věk prvorodiček a vícero-diček



Tabulka 1: Histologické vlastnosti nádorů

ID	věk	gravidita	parita	diagnóza	strana	histol. typ	grade	ER	PR	HER/2
1	31,3	2	2	core-cut biopsie	sin	duktolobulární	2	negativní	negativní	1
2	40,6	6	4	core-cut biopsie	dx	duktální	3	negativní	negativní	3
3	28,4	1	1	core-cut biopsie	sin	duktální	2	negativní	negativní	0
4	28,9	2	1	core-cut biopsie	dx	duktální	3	negativní	negativní	3
5	29,2	3	2	core-cut biopsie	sin	duktální	2	negativní	negativní	3
6	34,0	5	2	core-cut biopsie	dx	duktální	2	negativní	pozitivní	0
7	34,5	2	1	core-cut biopsie	dx	duktální	2	pozitivní	pozitivní	1
8	32,1	3	3	core-cut biopsie	sin	duktální	3	negativní	negativní	2
9	29,0	2	2	otevřená biopsie	dx	duktální	2	pozitivní	pozitivní	1
10	33,5	2	1	core-cut biopsie	sin	duktální	1	pozitivní	negativní	0

Materiál a metody

V našem souboru je 10 pacientek ve věku od 28 do 40 let (průměrný věk 32,2 let) s karcinomem prsu diagnostikovaným v souvislosti s těhotenstvím, které byly referovány na naše pracoviště mezi lety 2002 a 2006. Sedm pacientek mělo diagnózu stanovenou v průběhu těhotenství, tři v období do jednoho roku po porodu. Zaznamenali jsme charakteristiky pacientek, stáří těhotenství při stanovení diagnózy, histologické charakteristiky nádorů, zvolený management léčby, typ porodu, neonatální a maternální výsledky.

Výsledky

Charakteristika pacientek a histologické parametry nádorů jsou prezentovány v Tabulce 1. Nejčastějším typem byl duktální karcinom v 90 %. Management léčby pacientek s nádorem prsu diagnostikovaným během těhotenství je v Tabulce 2. Zvolení vhodného terapeutického postupu u těhotných pacientek determinoval gestační týden. Průměrné gestační stáří (v týdnech těhotenství), kdy byl diagnostikován karcinom prsu během těhotenství, bylo 25,6. Pacientka č. 1 podstoupila indukci plicní zralosti plodu a následně předčasné ukončení těhotenství plánovaným císařským řezem

Tabulka 2: Management terapie u pacientek s karcinomem v těhotenství

ID	týden těhot.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	popis	operace	lymfadenektomie
1	33	indukce PZ	porod per S.C.	operace	CHT			4xAC, 3x paclitaxel	RMM	ALND
2	16	operace	CHT	indukce PZ	porod per S.C.	CHT	RT	4xE, 4xT	SEG	ALND
3	34	indukce PZ	indukce porodu	porod per S.C.	CHT			3x FEC	0	0
4	25	CHT	porod	CHT	operace	RT		2xE, 4xT, Herceptin	SEG	ALND
5	37	porod	CHT	operace	CHT			4xFAC, 2xTaxotere	RMM	ALND
6	16	potrat	CHT	operace	CHT			4xFAC	SEG	SLNB
7	20	potrat	CHT	operace				3xA, 3xpaclitaxel	SEG	SLNB

PZ	plicní zralost	RMM	radikální modifikovaná mastektomie
S.C.	Section Caesarea	SEG	segmentektomie
RT	radioterapie	ALND	axilární lymfadenektomie
CHT	chemoterapie	SLNB	biopsie sentinelové uzliny
T	docetaxel	AC	adriamycin, cyklofosfamid
E	epirubicin	FEC	fluoruracil, epirubicin, cyklofosfamid

Tabulka 3: Management terapie u pacientek s karcinomem do jednoho roku po porodu

ID	týden po p.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	popis	operace	lymfadenektomie
8	36	CHT	operace	CHT				4xFAC, 1xT, 2xTaxotere	RMM	ALND
9	12	operace	CHT	RT	CHT	CHT	RT	4xAC, 4xT, 6xTaxotere	RMM	ALND
10	34	operace	RT	operace	CHT	RT	HT	4xAC	SEG	SLNB, ALND

RT	radioterapie	RMM	radikální modifikovaná mastektomie
CHT	chemoterapie	SEG	segmentektomie
HT	hormonální léčba	ALND	axilární lymfadenektomie
AC	adriamycin, cyklofosfamid	SLNB	biopsie sentinelové uzliny
T	paclitaxel	FAC	fluoruracil, adriamycin, cyklofosfamid

(S.C.), následováno operací prsu a chemoterapií. Druhá pacientka podstoupila operaci prsu a chemoterapii během těhotenství (4x Epirubicin 115 mg/m²), indukci plicní zralosti, plánovaný předčasný porod per S.C., následně doplnění chemoterapie a radioterapie. Pacientka č. 3 se rozhodla pro indukci předčasného porodu, která se nezdařila, následoval porod per S.C., chemoterapie, kdy pacientka po 3

měsících zemřela. Čtvrtá pacientka podstoupila chemoterapii během těhotenství (2x Epirubicin 130 mg/m²), porod v termínu porodu, chemoterapii, operaci a radioterapii. U páté pacientky byl karcinom diagnostikován těsně před porodem, proto následovala standardní léčba po porodu. Pacientky č. 6 a 7 se rozhodly těhotenství ukončit potratem. Další léčba po ukončení těhotenství u těchto pacientek

Tabulka 4: Neonatální výsledky a stav pacientek

ID	týden těhotenství porodu	druh porodu	pohlaví novorozence	porodní váha	novorozenec	pacientka
1	33	císařský řez	ženské	1890	normální	žije
2	35	císařský řez	mužské	2540	rektální atřezie	žije
3	36	císařský řez	ženské	2775	BRCA 1	zemřela
4	39	spontánní	mužské	3740	normální	žije
5	40	spontánní	ženské	3090	normální	metastázy
6	18	potrat	0	0	0	žije
7	20	potrat	0	0	0	žije
8	39	spontánní	ženské	3360	normální	zemřela
9	40	spontánní	mužské	3130	normální	žije
10	41	spontánní	mužské	3420	normální	metastázy

Tabulka 5: Věkové rozložení incidence karcinomu prsu

Věk	pod 29		30 - 34		35 - 39		nad 40		Celkem
		%		%		%		%	
1985	12	0,38	61	1,95	136	4,35	2921	93,32	3130
1990	13	0,37	50	1,43	125	3,59	3298	94,61	3486
1995	24	0,53	50	1,09	131	2,87	4362	95,51	4567
2000	12	0,24	40	0,81	100	2,02	4808	96,94	4960
2003	25	0,43	44	0,76	128	2,21	5587	96,59	5784

respektovala obecná doporučení léčby karcinomu prsu. Terapie pacientek s nádorem v období do jednoho roku po porodu je v Tabulce 3. Typ porodu, neonatální výsledky a stav pacientek jsou shrnuty v Tabulce 4.

Diskuse

Pokud porovnáme incidenci karcinomu prsu podle věkové struktury v letech 1985 - 2003 je patrné, že se výrazně nemění viz Tabulka 5 [3]. Na druhé straně průměrný věk prvorodiček i vícero-diček se posunul do vyšších věkových kategorií (viz Graf 1). Zatímco v roce 1985 byl průměrný věk primipary 22,3 a multipary 24,6 let, v roce 2003 byl 25,9 a 28,1, což znamená, že pravděpodobnost výskytu karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím se výrazně zvyšuje.

Karcinom prsu diagnostikovaný během těhotenství má zpravidla vyšší stádium, vyšší grade a lymfatické uzliny bývají častěji pozitivní. Většina autorů nenachází statisticky významné rozdíly z hlediska celkového přežití (overall survival) pokud porovnávají nádor diagnostikovaný v souvislosti s těhotenstvím s nádorem kontrolní skupiny srovnatelných parametrů. Je tedy pravděpodobné, že většinu nepříznivých charakteristik nádorů nalezených v souvislosti s těhotenstvím má na svědomí spíše opožděná diagnostika [4]. Zastoupení histologických typů karcinomu prsu je podobné u těhotných i netěhotných žen: duktální karcinom v 49 - 75 % [5]. V našem souboru to bylo 90 %. Pozitivní lymfatické uzliny jsou nalezeny v 56 % až 83 % u těhotných proti 38 % až 54 % u netěhotných žen [6]. Několik studií prokázalo vyšší výskyt estrogen negativních nádorů (nádory kdy expresi estrogenových receptorů vykazují méně než 10 % buněk). Bonnier a spol. uvádí 42 % estrogen negativních nádorů u těhotných proti 21 % estrogen negativních nádorů v kontrolní skupině. Jiné práce se zaměřily na expresi Her2/neu proteinu, kdy bylo pozorováno vyšší zastoupení Her2/neu pozitivních nádorů v těhotenství: 58 % proti 10 % až 25 % v kontrolní skupině [7]. V našem souboru byla průměrná velikost primárního nádoru 44 mm, gra-

de 2,2, pozitivita estrogenových receptorů (ER) v 30 %, pozitivita progesteronových receptorů (PR) ve 30 %, průměrná hodnota exprese Her2/neu 1,4 (pozitivita v 70 %), nicméně tyto výsledky jsou zatíženy chybou malých čísel. Přestože je 70 až 80 % všech hmatných rezistencí benigních [1], léze perzistující déle než 2 až 4 týdny by měla být podrobněji vyšetřena. Odhalení zhoubného nádoru je značně ztíženo, neboť vlivem hladin hormonů v těhotenství dochází k proliferaci mléčné žlázy, kdy stoupá poměr parenchymu ke stromatu. Jednoměsíční zpoždění v detekci nádoru pak představuje teoretický nárůst postižení axilárních uzlin o 0,9 % [8]. Mamografie má v průběhu těhotenství díky vyšší denzitě žlázy poměrně vysokou falešnou negativitu, nicméně představuje bezpečnou metodu [1], kdy standardní mamografie ve dvou projekcích zatěžuje plod maximálně 0,004 Gy [9]. Metodou první volby pro diagnostiku hmatných lézí v těhotenství je však ultrazvuk. Doplnění diagnostiky biopsií je obligatorní v případě negativity mamografického vyšetření a přetrvávajícího podezření [1]. Pokud je indikována biopsie prsu v průběhu laktace, je nutno kvůli riziku vzniku píštěle laktaci zastavit (ledování, bromokryptin, cabergolin) a vyprázdnit prsa. Z hlediska stagingových vyšetření: RTG plic je možné provádět i v těhotenství, radiační zátěž se uvádí kolem 0,0001 Gy, eventuálně se může použít odstínění břicha, scintigrafie skeletu se nedoporučuje pro riziko potratu, malformací, růstové a mentální retardace v závislosti na stáří těhotenství (hraniční dávka je 0,1-0,2 Gy) [10]. Vzhledem k nízkému riziku kostních metastáz u stádií I a II je možné scintigrafii odložit po skončení těhotenství. Náhradou za scintigrafii skeletu může být magnetická rezonance (MRI). Názory na použití této metody se různí, v I. trimestru se použití této diagnostické metody nedoporučuje.

Při rozhodování o léčebné strategii je zásadní komunikace s pacientkou, protože léčba je přísně individuální a musí se opírat o vzájemnou spolupráci onkochirurga, onkologa, radioterapeuta a perinatologa. Vzhledem k nut-

nosti načasování porodu, kdy pacientky často preferují ukončení těhotenství dříve než vyčkání termínu porodu, je přítomnost perinatologa s příslušným perinatologickým zázemím obzvláště důležitá. Je zapotřebí zvážit přání pacientky se zvláštním zřetelem na gestační stáří plodu. Zlepšení prognózy v případě ukončení těhotenství nebylo prokázáno [11]. Operace představuje metodu první volby. Vzhledem k možnosti vynechání pooperační radioterapie, která nadměrně zatěžuje plod, se zpravidla preferuje modifikovaná radikální mastektomie doplněná axilární lymfadenektomií. Jsou-li splněny podmínky pro záchrannou operaci, lze ji provést v souladu s obecnými podmínkami. Nejvhodnější indikací pro prs zachovávající operaci je záchyt karcinomu v pozdní fázi těhotenství, kdy adjuvantní radioterapii můžeme odložit po skončení těhotenství [1]. Názory na použití detekce sentinelové uzliny pomocí ^{99m}Tc se různí. Podle Kaufmanna a spol. se mapování lymfatických uzlin radioizotopem nedoporučuje, neboť nejsou známy vedlejší účinky radioizotopu na plod [12]. Na druhé straně Gentilini a spol. prokázali, že maximální radiační zátěž pro plod je 0,0043 Gy, což je výrazně nižší hodnota než je prahová teratogenní dávka pro I. trimestr [13]. Podle americké publikace s 5405 operacemi v průběhu těhotenství byla nalezena zvýšená mortalita novorozenců (RR 2,1) a nižší porodní hmotnost (RR 2,1), nicméně zvýšené riziko vzniku vrozených vývojových vad nebylo prokázáno [14]. Jiná práce týkající se přímo prsních operací během těhotenství nenašla žádná rizika [15]. Radioterapie se obecně v těhotenství nedoporučuje. Při ozáření hrudníku matky vystavujeme plod přibližně 0,1 až 0,3 % z celkové aplikované dávky. Je nutné brát v úvahu rostoucí radiační zátěž z hlediska stáří těhotenství, která se zvětšující se dělohou stoupá (0,03 Gy v 8. týdnu až 1,43 Gy ve 36. gestačním týdnu) [9]. V průběhu implantace tato dávka výrazně zvyšuje riziko potratu, zatímco mezi 2. a 8. týdnem embryonálního vývoje se expozice může projevit malformacemi orgánů plodu při prahové dávce 0,1 až 0,2 Gy [9]. Od 8. do 15. týdne gravidity se dávka 0,06 Gy považuje za prahovou pro vznik mentální retardace. Radioterapie v průběhu celého těhotenství může vést k restrikci růstu plodu a v neposlední řadě ke zvýšení rizika výskytu karcinomů a leukémií v dětském věku (tzv. stochastický efekt). Hranice významnosti radiační zátěže byla stanovena na 5cGy [16].

Podávání chemoterapie v I. trimestru zvyšuje riziko spontánního abortu a vývoje vrozených vad. Ve II. a III. trimestru byla prokázána překvapivě nízká rizika pro plod. Některé studie zabývající se vlivem chemoterapie podané během II. a III. trimestru nenalezly negativní účinek na organismus plodu [15;17]. V prospektivní studii Berryho a spol. byl po dokončeném I. trimestru ve skupině 24 pacientek používán standardní protokol chemoterapie (fluoruracil 1000 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Ve třech případech z 24 došlo

k předčasnému porodu, v jednom případě se vyskytla přechodná leukopenie spolu s nízkou porodní hmotností [15]. Obdobné výsledky byly popsány Londýnskou retrospektivní studií na 28 pacientkách léčených chemoterapií po II. trimestru [18]. Vyhodnocení bezpečnosti použití jednotlivých cytostatik je obtížné. V obou studiích bylo celkem 40 pacientek léčeno po I. trimestru antracykliny bez nálezů významných neonatálních či maternálních komplikací. Rovněž použití cyklofosfamidů nezpůsobilo u novorozenců závažné komplikace [19]. Bezpečnost taxanů není dosud dostatečně zdokumentována, při použití na zvířecích modelech vykazují taxany toxicitu, nicméně v jednotlivých případech, kdy byly taxany použity u těhotných, nebyly pozorovány závažné komplikace [20]. Metotrexát je přísně kontraindikován. V případě aplikace cytostatik v průběhu těhotenství je obzvláště důležité naplánovat konec těhotenství nejdříve 2 až 3 týdny po poslední sérii chemoterapie. V opačném případě mohou po porodu chemoterapeutika přetrvávat v organismu dítěte dříve než jsou detoxikovány matčiným organismem a způsobit tak těžkou neutropenii nebo trombocytopenii [15]. Kojení je během aplikace chemoterapie kontraindikováno, protože většina léků je do mléka vylučována. Hormonální léčba je v těhotenství poměrně málo prozkoumána. Podle studií na zvířatech zvyšuje tamoxifen incidenci kongenitálních kraniofaciálních abnormalit a abnormalit reprodukčního systému (podoba teratogenicity s diethylstilbesterolem). V evidenci 50 těhotných žen léčených tamoxifenem v I. trimestru těhotenství bylo v 8 případech těhotenství ukončeno, v 19 případech se narodily zdravé děti a v 10 případech se narodily děti s neonatálními poruchami, 13 těhotenství skončilo s neznámým výsledkem [21]. Snaha o vytvoření doporučení standardních postupů byla nedávno publikována pod vedením German Breast Group [22].

Závěr

V prezentované práci jsou uvedeny kazuistiky pacientek s karcinomem v souvislosti s těhotenstvím a přehled současných znalostí k tomuto tématu. Prognóza nádorů spojených s těhotenstvím se jeví být horší především kvůli opožděné diagnostice, která vede k detekci pozdějších stádií onemocnění. Každý nejasný nález v prsu během těhotenství by měl být vyšetřen. Z hlediska chirurgické léčby se doporučuje radikální modifikovaná mastektomie. Radioterapii bychom měli pokud možno odložit po ukončení těhotenství. Chemoterapii lze bezpečně podat ve II. a III. trimestru. Vzhledem k nízké incidenci karcinomu prsu v těhotenství by měly být tyto ženy léčeny v komplexně vybavených onkologických centrech s perinatologickým zázemím.

Poděkování

Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví IGA MZ 8111-3.

Literatura

- 1 Jacobs IA, Chang CJ, Salti GI. Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg* 2004; 70(11):1025-1029.
- 2 Barthelme L, Davidson LA, Gaffney CH, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005; 330:1375-1377.
- 3 Zdravotnická ročenka ÚZIS - 2002. Praha: ÚZIS, 2003.
- 4 Halaška MJ, Strnad P, Chod J, Rob L. Karcinom prsu a těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2004; 13(3):413-418.
- 5 Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. *Diseases of the breast*. 3rd Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
- 6 Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast Cancer in Pregnancy. *Arch Surg* 2003; 138:91-98.
- 7 Elledge R, Ciocca D, Langone G, McGuire W. Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu protein in breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71:2499-2506.
- 8 Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87:414-418.
- 9 Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328-332.
- 10 Otake M, Schull W, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a reanalysis. *Int J Radiat Biol* 1996; 70:755-763.
- 11 Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 2000; 150(11):1221-1225.
- 12 Kaufmann M, Loibl S, von Minckwitz G. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Cancer* 2004; 2:22-23.
- 13 Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1348-1351.
- 14 Mazze R, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178-1185.
- 15 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using standardized protocol. *J Clin Oncol* 1997; 17(3):855-861.
- 16 Wallack MK, Wolf JAJr, Bedwinek J et al. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer* 1983; 7:1.
- 17 Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86(11):2266-2271.
- 18 Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: An 18-year experience from Five London Teaching Hospital. *J Clin Oncol* 2005; 23(18):4192-4196.
- 19 Kerr JR. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25(3):438-441.
- 20 Gonzalez-Angulo A, Walters R, Carpenter RJ, Ross M, Perkins G, Gwyn K et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnancy patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(4):317-319.
- 21 Barthelme L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *The Breast* 2004; 13:446-451.
- 22 Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Keller M et al. Breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 2006; 106(2):237-246.

Korespondenční adresa:

MUDr. Michael Halaška, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

e-mail: mhalaska@centrum.cz

Došlo: 15. 12. 2006

Přijato: 17. 1. 2007