

Trastuzumab in der Behandlung schwangerer Mammakarzinompatientinnen – ein Literaturüberblick

Trastuzumab in the Treatment of Pregnant Breast Cancer Patients – an Overview of the Literature



Autoren

Sophia S. Goller, Udo R. Markert, Karolin Fröhlich

Institut

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtsmedizin, Placenta-Labor, Jena

Schlüsselwörter

Schwangerschaft, Mammakarzinom, Trastuzumab, intrauterine Wachstumsretardierung, Chemotherapie

Key words

pregnancy, breast cancer, trastuzumab, intrauterine growth retardation, chemotherapy

eingereicht 29.7.2018

revidiert 8.2.2019

akzeptiert 20.3.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0880-9295>

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 618–626 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Udo R. Markert

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geburtsmedizin, Placenta-Labor

Am Klinikum 1, 07747 Jena

markert@med.uni-jena.de

www.placenta-labor.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom gehört zu den am häufigsten in der Schwangerschaft auftretenden Malignomen. Da Frauen zunehmend erst in fortgeschrittenem Alter gebären, ist anzunehmen, dass die Inzidenz schwangerschaftsassoziierter Mammakarzinome zukünftig weiter steigen wird. Aufgrund schwangerschaftsbedingter Veränderungen und zurückhaltender Diagnostik kommt es häufig dazu, dass diese Karzinome erst in fortgeschrittenen Stadien detektiert werden und somit meist einer systemischen adjuvanten Therapie bedür-

fen. Verfügbare Daten bezüglich des optimalen chemotherapeutischen Managements sind limitiert. Insbesondere zur Anwendung des Target-Agents Trastuzumab, welches in der Therapie des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms der nichtschwangeren Frau einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Prognose leisten konnte, fehlen dezidierte Informationen bezüglich des Wirk- und Sicherheitsprofils in der Schwangerschaft sowie auch hinsichtlich etwaiger Langzeiteffekte auf das Kind. Innerhalb der derzeit verfügbaren Literatur konnten 38 Schwangerschaften unter Trastuzumab zur Therapie eines Mammakarzinoms analysiert werden. Es lassen sich hieraus Informationen gewinnen und Rückschlüsse ziehen, die zukünftig die Therapieoptionen der schwangeren Mammakarzinompatientin individualisieren und entscheidend verbessern können.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common malignancies which appear during pregnancy. Since women are increasingly not giving birth until they are at a more advanced age, it can be assumed that the incidence of pregnancy-related breast cancers will continue to increase in the future. Because of pregnancy-induced changes and conservative diagnosis, these carcinomas are frequently not detected until they are at an advanced stage and thus generally require systemic adjuvant therapy. The available data on optimal chemotherapeutic management are limited. Particularly for the use of the target agent trastuzumab which could crucially contribute to improving the prognosis in the therapy of HER2-overexpressing breast cancer in non-pregnant women, there is a lack of definitive information regarding the profile of action and safety in pregnancy as well as with regard to any long-term effects on the child. Thirty-eight pregnancies on trastuzumab for the treatment of breast cancer were able to be analysed in the literature currently available. Information can be gained from this and conclusions can be drawn which can individualise and decisively improve therapeutic options in the future for the pregnant breast cancer patient.

Einleitung

Der schwangerschaftsassozierte Brustkrebs (PABC – pregnancy-associated breast cancer) tritt definitionsgemäß während der Schwangerschaft oder innerhalb eines Jahres nach der Geburt des Kindes auf [1]. Bezogen auf alle Brustkrebsdiagnosen entfallen in Europa weniger als 1% auf den Zeitraum der Schwangerschaft [2]. Dennoch ist das Mammakarzinom neben dem Karzinom der Zervix und Erkrankungen des hämatopoetischen Systems eine der am häufigsten auftretenden Malignitäten während dieser Zeit [1,3,4]. Ungefähr 25% aller in der Schwangerschaft auftretenden bösartigen Erkrankungen entfallen auf den Brustkrebs [5].

Die Inzidenz des PABC wird in Industrieländern mit Werten zwischen 1 : 1000 und 1 : 3000 Schwangerschaften angegeben, manche Autoren sprechen von 1 : 10 000 Schwangerschaften [5–12]. Innerhalb der letzten Jahrzehnte konnte eine stete Zunahme der Inzidenz verzeichnet werden. Zugrunde liegen dieser Entwicklung sowohl ein vermehrtes Auftreten maligner Erkrankungen im Allgemeinen als auch die Tatsache, dass sich Frauen in Industrieländern immer häufiger erst in fortgeschrittenem Alter für eine Schwangerschaft entscheiden und hierbei eine positive Korrelation mit der Inzidenz des Mammakarzinoms zu beachten ist [10, 13–15]. Das mittlere Alter der Frau bei Diagnosestellung liegt bei 33 Jahren, das mittlere gestationale Alter bei 21 Wochen [16].

Charakteristika des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms

Genetik

Ungefähr 5% aller Mammakarzinome können auf eine autosomal-dominant vererbte genetische Erkrankung zurückgeführt werden [17]. Für die vererbte Variante des Mammakarzinoms sind vorrangig Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 (breast cancer 1 bzw. 2) bedeutend. Im Vergleich zu sporadisch auftretenden Malignomen werden diese in signifikant jüngerem Alter manifest [18]. Frauen mit schwangerschaftsassoziertem Mammakarzinom tragen insgesamt betrachtet häufiger ebendiese genetischen Prädispositionen in sich als nichtschwangere Frauen aus Vergleichspopulationen [19].

Pathologie

Histopathologisch unterscheidet sich der PABC nicht wesentlich vom Brustkrebs der nichtschwangeren Frau. Es treten viele unterschiedliche Typen des Mammakarzinoms mit ähnlicher Häufigkeit sowohl bei schwangeren als auch bei nichtschwangeren Frauen auf [19,20]. Mit 70–90% aller Fälle ist das invasiv-duktales Mammakarzinom der häufigste Typ, gefolgt vom invasiv-lobulären Karzinom. Inflammatorische Mammakarzinome treten hingegen eher selten auf [21,22].

Metastasierungspotenzial

Der PABC metastasiert, genauso wie das Mammakarzinom der nichtschwangeren Frau auch, am häufigsten in Lunge, Leber und Skelettsystem [23]. Für Schwangere ist es im Vergleich zu nicht-

schwangeren Frauen aus Vergleichskollektiven jedoch 2,5-fach wahrscheinlicher in einem bereits metastasierten Stadium diagnostiziert zu werden [24].

Schwangerschaftsbedingte Veränderungen des Brustgewebes sowie zurückhaltende Anwendung diagnostischer Maßnahmen in der Schwangerschaft können Ursache für die häufige Diagnoseverzögerung sein, die in Folge das oft bereits fortgeschrittene Tumorstadium der Schwangeren bedingt [4, 12, 25].

Diagnostik

Am häufigsten präsentiert sich der PABC als schmerzloser Knoten in der Brust und wird von der Patientin selbst entdeckt [26]. Deshalb ist es wichtig, dass jeder auffällige Tastbefund in der Schwangerschaft, der länger als 2 bis 4 Wochen persistiert, mittels weiterer klinischer Untersuchung, Bildgebung und Gewebebiopsie abgeklärt wird [23]. In der Literatur finden sich durchschnittliche Angaben der Diagnoseverzögerung bei Schwangeren zwischen 2 und 15 Monaten [27].

Staging

Bildgebende Verfahren zum Staging des Mammakarzinoms während der Schwangerschaft sind dann indiziert, wenn sie nachfolgende therapeutische Strategien beeinflussen. Wird das Risiko für Metastasen als gering eingeschätzt, besteht grundsätzlich auch die Möglichkeit, Staginguntersuchungen erst nach der Entbindung durchzuführen und somit den Fetus keinen unnötigen Strahlenrisiken auszusetzen [4,22].

Prognose

Die Prognose des schwangerschaftsassozierten Mammakarzinoms hängt, genauso wie die des Mammakarzinoms der nichtschwangeren Frau, vor allem von der Tumorgroße, der Differenzierung und des Befalls axillärer Lymphknoten ab [28]. Die Fragestellung, ob die Schwangerschaft per se die Prognose der Patientinnen beeinflusst, wurde in den 80er- und 90er-Jahren des 20. Jahrhunderts kontrovers diskutiert. Heute wird überwiegend davon ausgegangen, dass die Schwangerschaft per se nicht als Indikator für eine schlechte Prognose angesehen werden sollte [2, 28–30].

Trastuzumab in der Mammakarzinomtherapie Schwangerer

Allgemeines

Von zunehmender Bedeutung in der Therapie maligner Erkrankungen im Allgemeinen sind Medikamente, die zielgerichtet auf molekularer Ebene an bestimmten Stellen der zellulären Signalkaskade angreifen. So spielen diese sogenannten Target-Agents auch in der Therapie des Mammakarzinoms eine immer größere Rolle. Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), welcher entscheidend Einfluss auf die Regulation des Zellwachstums sowie die Zelldifferenzierung nimmt, steht hier im Mittelpunkt der Betrachtungen. Er ist in etwa 20–30% aller Mammakarzinome überexprimiert [31]. Gegen diesen ist unter anderem der monoklonale

Antikörper Trastuzumab gerichtet, welcher die Prognose HER2-positiver Tumoren bis dato bereits entscheidend verbessert hat und zu einem deutlichen Überlebensvorteil für von HER2-überexprimierenden Tumoren Betroffene geführt hat [32, 33].

Trastuzumab ist seit August 2000 in Deutschland zur Therapie des HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms zugelassen, seit Mai 2006 auch zur (neo-)adjuvanten Behandlung bei HER2-überexprimierenden Tumoren im Anschluss an eine Operation und Standard-Chemotherapie sowie gegebenenfalls eine Radiotherapie [32, 34].

Der exakte molekulare Wirkmechanismus dieses humanen monoklonalen Antikörpers ist bis dato noch nicht umfänglich verstanden [35–37]. Es werden sowohl Wirkmechanismen auf extrazellulärer sowie auch auf intrazellulärer Ebene diskutiert. Auf extrazellulärer Ebene beruht die antineoplastische Wirkweise des Antikörpers nach derzeitiger Datenlage insbesondere auf zellvermittelter Zytotoxizität [38, 39]. Die intrazellulären Wirkmechanismen von Trastuzumab werden hingegen kontrovers beschrieben [31].

Ein weiterer monoklonaler Antikörper ist Pertuzumab, welcher zusammen mit Trastuzumab und Docetaxel in der First-Line-Therapie des inoperablen metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt wird [40]. Er bindet HER2 an anderer Stelle als Trastuzumab und verhindert dadurch die Dimerisation von HER2 mit anderen Rezeptoren der HER-Familie [41]. Unterschiedliche Studien konnten bereits bei nichtschwangeren Frauen die Überlegenheit einer dualen HER2-Hemmung mit Trastuzumab und Pertuzumab im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines der beiden Antikörper nachweisen [42, 43]. Zur Anwendung von Pertuzumab in der Schwangerschaft finden sich allerdings bislang noch keine Daten.

Im Allgemeinen erfolgt der Einsatz von Antikörpern bei Schwangeren sehr zurückhaltend. Dies liegt insbesondere an der derzeit limitierten Datenlage sowie auch an präklinischen Studien, die den Einsatz dieser Wirkstoffe bei Schwangeren kritisch erscheinen lassen [44]. So konnte zudem ein transplazentarer Transfer von Trastuzumab in früheren Studien nachgewiesen werden [9].

Indikationsstellung

Voraussetzung für eine HER2-Antikörpertherapie ist zunächst die qualitätsgesicherte Bestimmung des HER2-Status. Der Nachweis des HER2-Gens ist erforderlich und erfolgt mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) [34].

Eine (neo-)adjuvante Therapie mit Trastuzumab ist bei Patientinnen mit nodal-positiven Tumoren und nodal-negativen Tumoren ≥ 1 cm Durchmesser mit HER2-Überexpression grundsätzlich indiziert. Die Therapiedauer beträgt 1 Jahr und erfolgt meist simultan bzw. konsekutiv in Kombination mit einer Standardchemotherapie. So erhalten die Patientinnen in diesem Setting meist ein Anthrazyklin, gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab. Auch bei Vorliegen kleinerer Tumoren mit einem Durchmesser < 1 cm und HER2-Überexpression können Patientinnen nach vorheriger Nutzen-Risiko-Abwägung von einer Therapie mit Trastuzumab profitieren. Patientinnen mit bereits metastasierten HER2-überexprimierenden Karzinomen sollten ebenfalls mit einer Antikörpertherapie behandelt werden [34]. Es konnte bei diesen Patientinnen ein längeres progressionsfreies Überleben

sowie Gesamtüberleben unter Trastuzumab gezeigt werden [45]. Als Erstlinientherapie sollte im metastasierten Stadium eine duale HER2-Blockade in Kombination mit einem Taxan erfolgen.

Patientenkollektive

Mammakarzinompatientinnen, deren Tumoren eine HER2-Überexpression aufweisen, profitieren von gegen HER2 gerichteten Therapiestrategien [32, 33]. Bei Auswahl der von dieser Therapie profitierenden Patientenkollektive gilt es zu beachten, dass der HER2-Status zwischen dem Primärtumor sowie etwaigen Metastasen in bis zu 25% der Fälle unterschiedlich sein kann, weswegen auch im Verlauf auftretende Metastasen auf eine mögliche HER2-Positivität getestet werden sollten [46, 47].

Schwangerschaftsverläufe unter Trastuzumab

► **Tab. 1** gibt einen Überblick über derzeit verfügbare Daten hinsichtlich des Einsatzes von Trastuzumab zur Behandlung von Mammakarzinomen in der Schwangerschaft. Diese beruhen zum jetzigen Zeitpunkt hauptsächlich auf Fallberichten, in welchen 22 Schwangerschaften, darunter eine Zwillingsschwangerschaft, beschrieben werden [Nr. 1–18, 20–23]. Zusätzliche Informationen konnten aus den Ergebnissen der internationalen, multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie namens HERceptin Adjuvant (HERA) gewonnen werden. Sie untersuchte unter anderem das Outcome von 16 Kindern von Patientinnen, die während oder bis zu 3 Monate nach Trastuzumabgabe schwanger wurden [Nr. 19]. In den meisten Fällen wurde der Antikörper bei Patientinnen in bereits metastasierten Erkrankungsstadien verabreicht. Seltener erhielten Schwangere in frühen nicht metastasierten Stadien Trastuzumab. Unter den Fallberichten sind 14 Fälle der Exposition im 1. Trimenon bekannt [Nr. 2, 3, 6–12, 14, 16, 18, 22, 23], wobei der überwiegende Anteil der Mammakarzinompatientinnen unter Trastuzumabtherapie ungeplant schwanger wurde. Bei 4 Patientinnen wurde die Behandlung nach Bekanntwerden der Schwangerschaft eingestellt. 13 Patientinnen wurden nur mit Trastuzumab therapiert, wohingegen in den verbleibenden Fällen Zweier- oder Dreierkombinationsregimes mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Tamoxifen, Goserelin und Carboplatin angewendet wurden. Eine Schwangere erhielt bei zerebralen Metastasen zusätzlich Dexamethason sowie eine kraniale Radiotherapie [Nr. 21]. Bei 13 der insgesamt 20 Schwangerschaften wurde ein Oligo- bzw. Anhydramnion festgestellt [Nr. 2, 4, 5, 8–10, 12, 15, 17, 18, 20, 22, 23], 8 Frauen wurden hierbei im 1. Trimenon behandelt, 7 erhielten Trastuzumab als Monotherapie. Zudem trat in 2 Fällen zusätzlich eine fetale intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR) auf, in jeweils 1 Fall kam es zudem zu vorzeitiger Plazentalösung, vaginaler Blutung, vorzeitiger Ruptur der Eihäute oder fetaler renaler Insuffizienz. 15 Kinder wurden per Sectio entbunden, im Mittel in der 34. Gestationswoche. Bis auf eine Ausnahme [Nr. 11] lag ihr Geburtsgewicht unter 2700 g. In 10 Fällen kam es zu neonatalen Komplikationen, darunter waren 8 Kinder von Patientinnen, die in der Schwangerschaft ein Oligo- bzw. Anhydramnion entwickelten. Alle diese Kinder litten unter respiratorischen Komplikationen [Nr. 4, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 23]. Bei 3 Kindern kam es zeitgleich zu renalem Versagen [Nr. 4, 9, 12]. Vier Kinder verstarben innerhalb der ersten 4 Lebensmonate [Nr. 9, 10, 12, 15]. Die anderen Kinder zeigten bei Follow-up-Untersuchungen nach

► **Tab. 1** Trastuzumab zur Therapie des PABC, Übersicht internationaler Fallberichte.

Nr.	Referenz	n	Therapie-regime	Trimester der Exposition	Rezeptoren/ Metastasierung	Schwanger-schafts-komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburts-gewicht	neonataler Status/Kom-plikationen	Follow-up Kinder
1	[75]	1	Trastuzumab + Vinorelbin	3	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	keine	vaginal, W 34	2270 g (20. P)	keine	6 Mo: NE
2	[76]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1, 2	NA, metastasiert	Anhydramnion (W 23)	vaginal, W 37,5	2960 g (40. P)	keine	6 Mo: NE
3	[77]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1	NA, metastasiert	keine	vaginal, NA	NA	keine	NA
4	[78]	1	Trastuzumab + Paclitaxel	2, 3	ER-/PR+/HER2+, metastasiert	Anhydramnion, IUWR	Sectio, W 32	1460 g (10. P)	Bakteriämie, transientes NRV, transientes renales Versagen	3 Mo: NE
5	[68]	1	Trastuzumab + Docetaxel	2, 3	NA, metastasiert	Anhydramnion (W 30), IUWR	Sectio, W 36	2230 g	keine	NA
6	[79]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1, 2	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	keine	Sectio, W 37	2600 g (10. P)	keine	2 Mo: NE
7	[80]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	ektope Schwangerschaft, elektiver Abort	–	–	–	–
8	[73]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1, 2, 3	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	Oligohydramnion	NA, W 32	1810 g	keine	60 Mo: NE
9	[81]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1, 2	NA, metastasiert	Oligohydramnion, vorzeitige Plazentalösung	Sectio, W 27	NA	verminderte renale Perfusion, renale Dys-/Hypoplasie, NRV	4 Mo: Tod
10	[82]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1, 2, 3	ER+/PR-/HER2+, metastasiert	Oligohydramnion, vaginale Blutung	Sectio, W 27	1015 g (57. P)	NRV, Capillary Leak Syndrome, nekrotisierende Enterokolitis	21. Woche: Tod durch MOV
11	[83]	1	Trastuzumab	Präkonzeption	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	keine	Sectio, W 39	3550 g	keine	14 Mo: NE
12	[84]	1	Trastuzumab + Tamoxifen (+ Methadon)	Präkonzeption, 1, 2	ER+/HER2+, NA	Anhydramnion, vorzeitige Ruptur der Eihäute	Sectio, W 31 Zwillinge	A: 1590 g B: 1705 g	A: NRV, renales Versagen B: transientes NRV	A: 3 Mo: Tod durch respiratorisches Versagen
13	[85]	1	Trastuzumab	2	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	keine	Sectio, W 29	1220 g	NRV	36 Mo: NE
14	[85]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1	ER-/PR-/HER2+, nicht metastasiert	2 Gestations-säcke, nur in einem ein lebender Fetus	vaginal, W 39	2940 g	keine	24 Mo: NE
15	[86]	1	Trastuzumab + Tamoxifen + Goserelin	2	ER+/PR-/HER2+, NA	Anhydramnion	Sectio, W 37	2690 g	schwere pulmonale Hypoplasie, Atelektasen	40 min: Tod
16	[87]	1	Trastuzumab	Präkonzeption, 1, 2	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	Mutter: Abfall der kardialen EF auf bis zu 40 %	vaginal, W 37	3200 g	milde transiente Tachypnoe	NA
17	[88]	1	Trastuzumab + Carboplatin + Docetaxel	2, 3	ER+/PR+/HER2+, nicht metastasiert	Anhydramnion, fetale renale Insuffizienz (W 21), IUWR	Sectio, W 34	NA	keine	NA: NE
18	[89]	1	Trastuzumab (+ Dexamethason)	Präkonzeption, 1, 2, 3	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	Oligohydramnion	vaginal, W 37	3060 g	transiente Tachypnoe	28 Mo: NE

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Trastuzumab zur Therapie des PABC, Übersicht internationaler Fallberichte. (Fortsetzung)

Nr.	Referenz	n	Therapie-regime	Trimester der Exposition	Rezeptoren/ Metastasierung	Schwanger-schafts-komplikationen/ Anomalien	Entbindung	Geburts-gewicht	neonataler Status/Kom-plikationen	Follow-up Kinder
19	[48]	16	Trastuzumab	Schwangerschaften, die während oder bis zu 3 Monaten nach Trastuzumab-gabe auftraten	HER2+, nicht metastasiert	keine	11 Aborte (4 spontan, 7 elektiv), 5 Lebend-geburten: NA, W 40 im Mittel	3485 g im Mittel	keine	NA, NE
20	[90]	1	Trastuzumab + Vinorelbin	3	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	Anhydramnion	Sectio, W 33	1990 g	keine	13 Mo: NE
21	[91]	1	Trastuzumab + Paclitaxel + Dexametha-son + RT	2, 3	ER-/PR-/HER2+, metastasiert	keine	Sectio, W 38	NA	keine	6 Mo: NE
22	[92]	1	Trastuzumab	1, 2	NA, metastasiert	Oligohydramnion (W 24)	Sectio, W 36	NA	keine	3 J: NE
23	[93]	1	Trastuzumab	1, 2	ER-/PR-/HER2+, nicht metasta-siert	Anhydramnion (W 28)	Sectio, W 32	1655 g	NRV, pulmonaler Infekt	7 J: NE

EF: Ejektionsfraktion; IUWR: intrauterine Wachstumsrestriktion; J: Jahre; Mo: Monate; MOV: Multiorganversagen; NA: nicht angegeben; NE: normale Entwicklung; NRV: neonatales respiratorisches Versagen; P: Perzentile; RT: Radiotherapie; Sectio: Sectio caesarea; W: Gestationswoche

im Mittel 22 Monaten (2–84 Monate) eine normale Entwicklung. Eine ektope Schwangerschaft wurde elektiv beendet. Bei den 16 Patientinnen der HERA-Studie wurden keine Schwangerschaftskomplikationen oder Anomalien beobachtet [Nr. 19]. Dennoch wurden insgesamt 11 Aborte verzeichnet. Vier davon waren spontane Aborte, 7 wurden elektiv durchgeführt. Letztere wurden jedoch nicht auf Schwangerschaftskomplikationen, sondern auf gewisse Unsicherheiten und Ängste bezüglich der fetalen Trastuzumabexposition sowohl seitens der Patientinnen als auch der behandelnden Ärzte zurückgeführt [48]. Die 5 Lebendgeburten wogen im Mittel 3485 g und zeigten alle eine normale Entwicklung. Es gilt insgesamt zu beachten, dass manche aufgetretene Komplikationen auch auf die Frühgeburtlichkeit der Kinder als solche zurückzuführen und nicht alleinig der zytotoxischen Therapie zuzuschreiben sein könnten.

Einfluss des Therapiebeginns

Die Datenlage bezüglich des maternalen Outcomes bei Mammakarzinomen in der Schwangerschaft ist insgesamt nicht sehr umfangreich. In den meisten Studien wurden hauptsächlich der Behandlungserfolg sowie die Langzeitprognosen der betroffenen Kinder untersucht. Es lässt sich jedoch festhalten, dass derzeit überwiegend Konsensus darüber besteht, dass eine Schwangerschaft per se nicht als Indikator für eine schlechtere Prognose des Mammakarzinoms angesehen werden sollte. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass schwangere Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen gleichen Alters und Tumorstadiums eine ähnliche Prognose haben [2, 28–30]. Sie werden lediglich verglichen mit Nichtschwangeren überpro-

portional häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, weshalb das Outcome dieser Patientinnen insgesamt häufig schlechter zu sein scheint [21, 49].

Davon ausgehend, kann also argumentiert werden, dass ein Therapieaufschub bei schwangeren Patientinnen vergleichbare negative Auswirkungen zur Folge haben dürfte wie bei nichtschwangeren Patientinnen auch. Es besteht Konsensus darüber, dass eine bestehende Schwangerschaft im Allgemeinen nicht ursächlich für einen Aufschub einer indizierten antineoplastischen Therapie sein sollte [50]. Vielmehr scheint die unverzügliche Einleitung einer stadien- und tumorgerechten Therapie nach Diagnosestellung entscheidend für das Outcome der Mütter und in Folge auch indirekt der Kinder zu sein. So sollten Modifikationen der empfohlenen Therapie zum Schutz des ungeborenen Kindes nach Möglichkeit geringgehalten werden.

Jedoch ist an dieser Stelle auch festzuhalten, dass es sich in den meisten Fällen um individuelle Einzelfallentscheidungen handelt und auch die Wünsche der werdenden Mutter in den Entscheidungsprozess einzubeziehen sind [51]. Eine HER2-Hemmung mit Trastuzumab verbessert sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben sowohl bei nichtmetastasierten HER2-positiven Karzinomen als auch bei bereits metastasierten Stadien, weshalb insgesamt davon ausgegangen werden darf, dass ein Therapieaufschub bei Schwangeren, ebenso wie bei nichtschwangeren Frauen mit vergleichbaren Tumorcharakteristika, negative Auswirkungen auf diese Parameter haben dürfte [45, 52, 53].

Potenzieller Einfluss auf das Kind

Die Konzentration eines Fremdstoffes, der von der Mutter auf das Kind übergeht, hängt überwiegend vom plazentaren Transfer und zu geringeren Anteilen auch vom plazentaren sowie fetalen Stoffwechsel selbst ab. Der transplazentare Arzneistoffwechsel wird von vielen Faktoren beeinflusst. Einerseits spielen biochemische Stoffeigenschaften wie zum Beispiel der Grad der Ionisation, die Lipophilie, der Grad der Proteinbindung sowie das Molekulargewicht eine entscheidende Rolle. Andererseits sind es auf die Plazenta bezogene Eigenschaften, wie der Blutfluss, Stoffkonzentrationsgradienten über der Membran, pH-Differenzen, eine zunehmende Austauschfläche mit fortschreitender Schwangerschaft oder sich entwickelnde arzneimittelmetabolisierende Enzyme, die den Transfer bestimmen [54].

Die meisten Wirkstoffe überwinden die Plazentaschranke auf dem Wege der passiven Diffusion. In diesem Fall stellen besonders die plazentare Durchblutung, der pH-Unterschied zwischen mütterlichem und kindlichem Blut sowie die biochemischen Stoffeigenschaften und der jeweilige Grad der Proteinbindung die für den Stoffaustausch bestimmenden bzw. limitierenden Faktoren dar [55, 56]. Die erleichterte Diffusion sowie die Endozytose sind seltenere Wege des transplazentaren Arzneimitteltransfers [57]. Auch ein parazellulärer Stoffaustausch vor allem hydrophiler und geladener Stoffe über bestimmte Kanalproteine ist möglich [58–60].

Über die genannten Mechanismen erreichen die meisten Medikamente auf der kindlichen Seite der Plazenta Konzentrationen zwischen 20 und 80% der mütterlichen Konzentration [61, 62]. Jedoch nimmt die Dicke des Synzytiotrophoblasten mit fortschreitender Schwangerschaft zunehmend ab und auch die dahinter folgenden Zytotrophoblast-, Stroma- und Endothelzellen werden dünner und durchlässiger, weswegen der Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind zunehmend erleichtert wird [63].

Bei Trastuzumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen IgGk1-Antikörper [64]. Da Immunglobuline große hydrophile Moleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 150 kD sind, überwinden sie Zellmembranen über aktiven Transport durch Kanalproteine [65]. Der transplazentare Transport von IgG erfolgt letztlich über mindestens 2 Membranen, die des Synzytiotrophoblasten sowie des fetalen kapillären Endotheliums [63, 66].

HER2-Rezeptoren wurden in plazentarem Gewebe in der fortgeschrittenen Schwangerschaft sowie auch in fetalem Nierengewebe nachgewiesen. Wie bereits oben beschrieben wird vermutet, dass die Interaktion von Trastuzumab mit diesen Rezeptoren hinsichtlich des gehäuften Auftretens von Oligo- bzw. Anhydramnien unter Therapie eine entscheidende Rolle spielt [67]. Sowohl der Applikationszeitpunkt des Antikörpers als auch die Therapiedauer scheinen hierbei einen Einfluss zu haben. Insgesamt wird ein toxischer Effekt des Wirkstoffes auf fetale Nierenzellen als ursächlich für die Abnahme der Amnionflüssigkeit angesehen. Interessant ist, dass die Menge der Amnionflüssigkeit nach Absetzen des Antikörpers wieder zunimmt, es sich also um einen reversiblen Effekt handelt. Wachstumsfaktorrezeptoren der HER2-Familie, die, wie bereits erwähnt, in menschlichen Nephrozyten während der Fetalzeit vermehrt exprimiert werden, induzieren DNA-Synthesevorgänge und fördern die Zellteilung. Auch in exper-

imentellen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Blockade dieser Rezeptoren zu verringerter Teilungsaktivität der nephrogenen Zellen führte [68–70]. Dass Trastuzumab eine Schädigung fetaler Nierenzellen, nicht jedoch maternaler Nierenzellen bzw. adulter Nierenzellen hervorruft, liegt hierbei sehr wahrscheinlich an der unterschiedlichen Proteinstruktur des Wachstumsfaktorrezeptors. So liegt dieser in fetalen Nierenzellen als Heterodimer vor, während er bei Erwachsenen in Form eines Homodimers ausgebildet ist [71].

Des Weiteren ist Trastuzumab auch an der fetalen neuronalen sowie myokardialen Entwicklung beteiligt. Bislang ist unter Trastuzumab jedoch noch kein Fall einer kindlichen Schädigung des Nervensystems oder des Herzens berichtet worden [72].

Schlussfolgerung

Es wurden zahlreiche Anwendungen von Trastuzumab dokumentiert und die entsprechenden Fälle publiziert. Es zeigten sich einige komplikationsarme Schwangerschaften, aber auch teilweise deutliche Nebenwirkungen, sodass zunächst eine allgemeine Empfehlung zur Anwendung in der Schwangerschaft noch nicht gegeben werden kann. Es sollte daher im Einzelfall durch ein Expertenteam entschieden werden, ob eine Trastuzumabtherapie angezeigt ist.

So kommt es unter Therapie vergleichsweise häufig zur Ausbildung eines Oligo- bzw. Anhydramnions. Interessanterweise nimmt die Menge der Amnionflüssigkeit nach Absetzen des Antikörpers aber wieder zu. Dieser Effekt scheint also reversibel zu sein. Daher wird ein toxischer Effekt auf kindliche Nierenzellen vermutet [68]. Bisher konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, über welchen molekularen Mechanismus Trastuzumab eine Verminderung der Amnionflüssigkeit bewirkt, jedoch existieren Hypothesen, die sich auf eine Beteiligung epidermaler Wachstumsfaktorrezeptoren in fetalem Gewebe beziehen [73].

Wachstumsfaktoren der HER2-Familie werden in menschlichen Nephrozyten während der Fetalzeit vermehrt exprimiert. Sie induzieren dort DNA-Synthesevorgänge und fördern die Zellteilung. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Blockade dieser Rezeptoren zu verringerter Teilungsaktivität der nephrogenen Zellen führte. Ähnliches könnte eine Rolle bei der HER2-Blockade durch Trastuzumab spielen [69, 70]. Des Weiteren ist HER2 auch an der fetalen neuronalen sowie myokardialen Entwicklung beteiligt. Bislang ist unter Trastuzumab noch kein Fall einer kindlichen Schädigung des Nervensystems oder des Herzens bekannt geworden, jedoch sollte dieses potenzielle Risiko nicht außer Acht gelassen werden. Besonders bei Verabreichung von Anthrazyklinen und anschließender Gabe von Trastuzumab ist Vorsicht bezüglich etwaiger kardiotoxischer Nebenwirkungen geboten [74].

Danksagung

Das Placenta-Labor hat eine Forschungsförderung der Wilhelm-Sander-Stiftung zum Thema Mamma-Karzinom in der Schwangerschaft erhalten (Projektnummer 2014.152.1). Karolin Fröhlich wurde durch ein Ph.D.-Stipendium des Evangelischen Bildungswerks Villigst gefördert. Udo R. Markert erhält eine Forschungsförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, MA 1550/12-1).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] 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
- [2] Stensheim H, Moller B, van Dijk T et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 45–51
- [3] Vetter G, Zimmermann F, Bruder E et al. Aggressive Breast Cancer during Pregnancy with a Rare Form of Metastasis in the Maternal Placenta. *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 579–582
- [4] Amant F, Loibl S, Neven P et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570–579
- [5] Dow KH. Pregnancy and breast cancer. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000; 29: 634–640
- [6] Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279–287
- [7] Barnes DM, Newman LA. Pregnancy-associated breast cancer: a literature review. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 417–430, x
- [8] Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B et al. Pregnancy-associated breast cancer. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 722–727
- [9] Loibl S. New Therapeutic Options for Breast Cancer during Pregnancy. *Breast Care (Basel)* 2008; 3: 171–176
- [10] Loibl S. Adjuvant therapy in patients with breast cancer during pregnancy. *Cancer Treat Res* 2009; 151: 317–328
- [11] Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 158–166
- [12] Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 7–14
- [13] Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol* 2011; 20: e175–e185
- [14] Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355–3377
- [15] Loibl S, Schmidt A, Gentilini O et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1145–1153
- [16] Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 683–689
- [17] Rich TA, Woodson AH, Litton J et al. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol* 2015; 111: 66–80
- [18] Sheikh A, Hussain SA, Ghori Q et al. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2177–2185
- [19] Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91–98; discussion 99
- [20] Madaras L, Kovacs KA, Szasz AM et al. Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer – a matched case control study. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 581–590
- [21] Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 439–447
- [22] Loibl S, Han SN, Amant F. Being Pregnant and Diagnosed with Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2012; 7: 204–209
- [23] Amant F, Deckers S, Van Calsteren K et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3158–3168
- [24] Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 781–787
- [25] Froehlich K, Stensheim H, Markert UR et al. Breast carcinoma in pregnancy with spheroid-like placental metastases—a case report. *APMIS* 2018; 126: 448–452
- [26] Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 333–338
- [27] Puckridge PJ, Saunders CM, Ives AD et al. Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma. *ANZ J Surg* 2003; 73: 500–503
- [28] Aebi S, Loibl S. Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178: 45–55
- [29] Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009; 15: 461–467
- [30] Cardonick E, Dougherty R, Grana G et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010; 16: 76–82
- [31] Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2018. doi:10.3390/cancers10100342
- [32] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792
- [33] Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E et al. Real-world performance of HER2 testing—National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 852–854
- [34] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018. AWMF Registernummer: 032-045OL. Online: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>; Stand: 28.05.2018
- [35] Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5838–5847
- [36] Fiszman GL, Jasnis MA. Molecular Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2011; 2011: 352182
- [37] Nuti M, Bellati F, Visconti V et al. Immune effects of trastuzumab. *J Cancer* 2011; 2: 317–323
- [38] Duong MN, Cleret A, Matera EL et al. Adipose cells promote resistance of breast cancer cells to trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 57
- [39] Maadi H, Nami B, Tong J et al. The effects of trastuzumab on HER2-mediated cell signaling in CHO cells expressing human HER2. *BMC Cancer* 2018; 18: 238
- [40] Niikura N, Liu J, Hayashi N et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 593–599
- [41] Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5: 317–328
- [42] Baselga J, Cortes J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109–119
- [43] Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32
- [44] Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 301–309

- [45] Wong Y, Raghavendra AS, Hatzis C et al. Long-Term Survival of De Novo Stage IV Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2) Positive Breast Cancers Treated with HER2-Targeted Therapy. *Oncologist* 2019; 24: 313–318. doi:10.1634/theoncologist.2018-0213
- [46] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997–4013
- [47] Niikura N, Tomotaki A, Miyata H et al. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol* 2016; 27: 480–487
- [48] Azim HA jr., Metzger-Filho O, de Azambuja E et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 387–391
- [49] Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 869–872
- [50] Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1824–1834
- [51] Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L et al. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines? *AJP Rep* 2017; 7: e39–e43
- [52] Shen Y, Fujii T, Ueno NT et al. Comparative efficacy of adjuvant trastuzumab-containing chemotherapies for patients with early HER2-positive primary breast cancer: a network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018. doi:10.1007/s10549-018-4969-6
- [53] Niraula S, Gyawali B. Optimal duration of adjuvant trastuzumab in treatment of early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018. doi:10.1007/s10549-018-4967-8
- [54] Poulsen MS, Rytting E, Mose T et al. Modeling placental transport: correlation of in vitro BeWo cell permeability and ex vivo human placental perfusion. *Toxicol In Vitro* 2009; 23: 1380–1386
- [55] Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 235–269
- [56] Audus KL. Controlling drug delivery across the placenta. *Eur J Pharm Sci* 1999; 8: 161–165
- [57] Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 487–514
- [58] Robinson NR, Atkinson DE, Jones CJ et al. Permeability of the near-term rat placenta to hydrophilic solutes. *Placenta* 1988; 9: 361–372
- [59] Sibley CP. Review article: mechanisms of ion transfer by the rat placenta: a model for the human placenta? *Placenta* 1994; 15: 675–691
- [60] St-Pierre MV, Ugele B, Gambling L et al. Mechanisms of drug transfer across the human placenta—a workshop report. *Placenta* 2002; 23 (Suppl. A): S159–S164
- [61] Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 328–343
- [62] Juchau MR. Bioactivation in chemical teratogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 165–187
- [63] van der Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhoek J et al. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci* 1998; 20: 139–148
- [64] Wong WM. Drug update: trastuzumab: anti-HER2 antibody for treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Pract* 1999; 7: 48–50
- [65] Saji F, Samejima Y, Kamiura S et al. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *Rev Reprod* 1999; 4: 81–89
- [66] Takizawa T, Anderson CL, Robinson JM. A novel Fc gamma R-defined, IgG-containing organelle in placental endothelium. *J Immunol* 2005; 175: 2331–2339
- [67] Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009; 86: 328–344
- [68] Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 507–510
- [69] Chailier P, Briere N. Mitogenic effects of EGF/TGF alpha and immunolocalization of cognate receptors in human fetal kidneys. *Biofactors* 1998; 7: 323–335
- [70] Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene* 1990; 5: 953–962
- [71] Robinson AA, Watson WJ, Leslie KK. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosine-kinase inhibitors in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 738–743
- [72] Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl. 1): 47–58
- [73] Pant S, Landon MB, Blumenfeld M et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1567–1569
- [74] Meattini I, Curigliano G, Terziani F et al. SAFE trial: an ongoing randomized clinical study to assess the role of cardiotoxicity prevention in breast cancer patients treated with anthracyclines with or without trastuzumab. *Med Oncol* 2017; 34: 75
- [75] Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 354–356
- [76] Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642–643
- [77] Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 321–322
- [78] Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 79–81
- [79] Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy—Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 611–613
- [80] Berveiller P, Mir O, Sauvanet E et al. Ectopic pregnancy in a breast cancer patient receiving trastuzumab. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 286–288
- [81] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Untitled. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 390–391
- [82] Witzel ID, Muller V, Harps E et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008; 19: 191–192
- [83] Azim HA jr., Peccatori FA, Liptrott SJ et al. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 367–370
- [84] Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ. Herceptin (trastuzumab) therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: e13–e14
- [85] Goodyer MJ, Ismail JR, O'Reilly SP et al. Safety of trastuzumab (Herceptin) during pregnancy: two case reports. *Cases J* 2009; 2: 9329
- [86] Warraich Q, Smith N. Herceptin therapy in pregnancy: continuation of pregnancy in the presence of anhydramnios. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29: 147–148
- [87] Roberts NJ, Auld BJ. Trastuzumab (Herceptin)-related cardiotoxicity in pregnancy. *J R Soc Med* 2010; 103: 157–159
- [88] Gottschalk I, Berg C, Harbeck N et al. Fetal Renal Insufficiency Following Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in Pregnancy: Case Report and Review of the Current Literature. *Breast Care (Basel)* 2011; 6: 475–478

- [89] Mandrawa CL, Stewart J, Fabinyi GC et al. A case study of trastuzumab treatment for metastatic breast cancer in pregnancy: fetal risks and management of cerebral metastases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 372–376
- [90] El-Safadi S, Wuesten O, Muenstedt K. Primary diagnosis of metastatic breast cancer in the third trimester of pregnancy: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 589–592
- [91] Gupta S, Jain P, McDunn S. Breast cancer with brain metastases in pregnancy. *J Community Support Oncol* 2014; 12: 378–380
- [92] Rasenack R, Gaupp N, Rautenberg B et al. [Case Report on Treatment of Metastatic Breast Cancer with Trastuzumab during Pregnancy]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2016; 220: 81–83
- [93] Andrade JM, Brito LG, Moises EC et al. Trastuzumab use during pregnancy: long-term survival after locally advanced breast cancer and long-term infant follow-up. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 369–372