

# Systémová liečba karcinómu prsníka v tehotenstve

MUDr. Olga Szegheőová

Onkologická ambulancia, FN Nové Zámky

Incidencia karcinómu prsníka v tehotenstve narastá s trendom posunu prvej gravidity do vyššieho veku. Karcinóm prsníka v laktácii má odlišnú biologickú povahu a významne horšiu prognózu než karcinóm prsníka diagnostikovaný v gravidite. Gravidita sama osebe nie je negatívny prognostický faktor pre karcinóm prsníka zistený počas nej, preto je snaha zároveň liečiť karcinóm prsníka a zachovať graviditu. Tehotnosť by nemala byť dôvodom odkladu liečby. V liečbe je potrebné čím viac sa priblížiť štandardným postupom, ale s odlišným časovaním jednotlivých modalít. Nevyhnutným predpokladom dobrých liečebných výsledkov je skúsený multidisciplinárny tím a podmienkou je informované spolurozhodovanie gravidnej pacientky. Správne vedená liečba v gravidite nezhoršuje vývoj a prosperovanie detí.

**Kľúčové slová:** prsník, karcinóm, gravidita, laktácia, liečba

## Systemic treatment of breast cancer in pregnancy

Incidence of breast cancer in pregnancy is increasing due to trend of postponing child-bearing to later age. Breast cancer diagnosed during lactation has different biologic behaviour and worse prognosis than when diagnosed during pregnancy. Pregnancy does not constitute a negative prognostic factor per se for outcomes of breast cancer in pregnancy, therefore breast cancer should be treated while containing pregnancy. Pregnancy should not delay treatment. Therapy should follow standard procedures as closely as possible, though with different timing of treatment modalities. Experienced multidisciplinary team is crucial for achieving good treatment results and involvement of an informed patient in decision-making is a must. Properly managed treatment during pregnancy doesn't carry detrimental effect on development and well-being of children.

**Key words:** breast, carcinoma, pregnancy, lactation, treatment

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(3): 148–151

## Úvod

Onkológ si ťažko vie predstaviť komplikovanejšiu situáciu, ako je liečba tehotnej pacientky. Z množstva závažných dilem medzi zásadné patria otázky prognózy, indikácie abortu, správneho diagnostického a liečebného postupu a ich následkov pre plod, bezprostredných a neskorých.

Karcinóm prsníka v tehotenstve bol pre svoj zriedkavý výskyt donedávna v literatúre zahŕňaný pod širšie koncipovaný Karcinóm prsníka asociovaný s graviditou (Pregnancy Associated Breast Cancer, PABC), definovaný ako karcinóm prsníka diagnostikovaný počas gravidity, do 1 roka po pôrode alebo kedykoľvek v období laktácie. Incidencia je 15 – 35 prípadov/100 000 pôrodov, resp. 1/3 000 gravidít a narastá so stúpajúcim vekom prvorodičiek.

## Biologická povaha ochorenia

Nízka frekvencia výskytu a heterogenita skupiny PABC sú dôvodom absencie väčších, prospektívnych štúdií. Dostupné údaje z malých retrospektívnych nehomogénnych súborov neprinesli konzistentné výsledky ani v tom, či gravidita predstavuje nezávislý rizikový faktor pre horšie výsledky liečby, alebo nie. Viacero prác

**Tabuľka 1.** Prežívanie pacientok s PABC, vybrané výsledky porovnávacích štúdií (podľa 4)

Autor	N gravidné vs. kontroly	Prežívanie > 5 rokov gravidné	Prežívanie > 5 rokov kontroly	P
Zemlickis 1992	102 vs. 269	40 %	48 %	ns
Ibrahim 2000	72 vs. 216	55 %	51 %	ns
Petrek 1991	63 vs. 65	61 %	73 %	ns
Zhang 2003	88 vs. 176	40 %	57 %	0,05

Vysvetlivky: N – počet, P – miera štatistickej významnosti, ns – nesignifikantné

ukázalo, že skôr nie – štádium-špecifické prežívanie gravidných pacientok sa významne nelíši od negravidných kontrol (1, 2, 3, 4) (tabuľka 1).

Situáciu pomohla objasniť metaanalýza publikovaná v roku 2012 s viac ako 3 600 prípadmi PABC, ktoré sa porovnávali s viac ako 37 000 kontrolami. Metaanalýza preukázala takmer dvojnásobne horšie výsledky prežívania pacientok s karcinómom prsníka diagnostikovaným počas laktácie (Post Partum Breast Cancer, PPBC) v porovnaní s kontrolami (HR 1,84 (95 % CI [1,28 – 2,16])). Naproti tomu negatívny vplyv karcinómu prsníka diagnostikovaného počas gravidity (Breast Cancer in Pregnancy, BCP) bol takisto prítomný, ale menej vyjadrený (HR 1,29 (95 % CI [0,74 – 2,25])) (5). Podľa ďalšej skupinovej štúdie s vylúčením karcinómu prsníka po pôrode autorov Amanta a von Minckwitz (6), publikovanej

v roku 2013 v Journal of Clinical Oncology, bolo 311 pacientok s diagnózou karcinómu prsníka v tehotenstve porovnávaných s 865 kontrolami. Autori nezistili významné rozdiely v prežívaní bez choroby (disease-free survival, DFS) ani v celkovom prežívaní (overall survival, OS). Výsledky týchto štúdií ukazujú, že karcinóm prsníka v gravidite (BCP) a karcinóm prsníka v laktácii/po pôrode (PPBC) sú pravdepodobne ochorenia s odlišnou biologickou povahou a následne aj výsledkami liečby.

Hypotézu, že za vznik agresívnejšieho karcinómu zodpovedajú kontinuálne vysoké hladiny voľných estrogénov v gravidite, sa zaoberá práca Djuana et al (8). V snahe identifikovať špecifický genomický podpis PABC boli analyzované nádorové epitelové aj stromálne bunky. Autori zistili zastúpenie všetkých molekulových subty-

pov, známe pri non-PABC, avšak s alterovanou expresiou génov asociovaných s inflamáciou, resp. imunitnou odpoveďou, zmeny v regulácii bunkového cyklu a down-reguláciu tumor-supresorových génov.

### Predstavuje gravidita negatívny prognostický faktor?

Pre karcinóm prsníka diagnostikovaný počas gravidity (BCP) pravdepodobne nie, ani niet dôkazu, že terapeutický abort prognózu zlepšil (7). Opodstatneným sa môže stať, ak gravidita interferuje s terapiou. Horšie výsledky liečby BCP sa zdôvodňujú: a) oneskorenou diagnózou: stanovenie diagnózy od prvých príznakov trvá v tehotenstve rádovo mesiace, v porovnaní s týždňami u negravidných pacientok a b) suboptimálnou, nedostatočne intenzívnou terapiou v obave z expozície plodu toxicite liečby. V súčasnosti však nie je možné vylúčiť nezávislý efekt tehotenstva na biologickú povahu ochorenia.

Iná situácia je v prípade karcinómu diagnostikovaného po pôrode (PPBC). Na jeho vzniku sa zrejme podieľajú procesy hojenia rán a inflamácie pri involúcii a remodelácii tkaniva mliečnej žľazy po pôrode a postlaktácie. Na podklade ich proonkogénneho efektu vzniká ochorenie s vyššou agresivitou, signifikantne horším celkovým prežívaním, najmä ak je diagnóza stanovená do jedného roka po pôrode. Toto zistenie sa zdá v rozpore s tradične chápaným ochranným efektom tehotenstva pred diagnózou rakoviny prsníka. Efekt gravidity na riziko karcinómu prsníka je zrejme komplexnejší, bidirekcionálny: negatívny efekt trvá 5 – 10 rokov po pôrode, neskôr preváži efekt protektívny. Vzhľadom na tento časový faktor sa ochranný efekt gravidity uplatní u mladších rodičiek, s dokončenou prvou graviditou do 35. roku veku (6, 8).

### Charakteristika pacientok a ochorenia

Pacientky sú najčastejšie tridsiatničky, s mediánom veku pri diagnóze 33 rokov, na konci 2. trimestra, s mediánom gestačného veku 21 týždňov. Až 80 % prípadov je zistených v 2. a 3. trimestri. Histologicky v 75 – 90 % ide o invazívny duktálny karcinóm, ako je príznačné pre vekovú kategóriu (pod 35 rokov), časté sú lokálne pokročilé štádiá s uzlinovou pozitivitou (T3, N+), Her2 pozitivitou a vyšším gradingom (G3). Signifikantne je však frekventovanejší výskyt negativity hormonálnych receptorov (60 – 70 % gravidné vs. 25 – 39 % negravidné) sa vysvetľuje down-reguláciou ER a PR receptorov pri vysokých hladinách voľných steroidových hormónov (1, 9).

**Tabuľka 2.** Priemerné a maximálne expozície plodu pri vybraných zobrazovacích vyšetreniach (podľa 19)

Vyšetrenie	Priemerná dávka (mGy)	Maximálna dávka (mGy)
CT abdomen	8,0	49
CT malá panva	25	79
CT hrudník	0,06	0,96
CT mozog	< 0,05	0,05
Mamografia	1,0	-
99Tc kostný sken	3,3	4,6
RTG hrudníka	< 0,1	< 0,1

\*Odporúča sa neprekračovať dávku 50 mGy v 1. trimestri a 100 mGy neskôr

**Tabuľka 3.** Fyziologické zmeny v gravidite a ich vplyv na farmakokinetiku (podľa 10)

Fyziologické zmeny v gravidite	Vplyv na farmakokinetiku
Znížené vyprázdňovanie žalúdka Znížená motilita gastrointestinálneho traktu	Znížená absorpcia z gastrointestinálneho traktu
Zvýšený plazmatický objem dilučná anémia	Zvýšený distribučný objem, znížená vrcholová plazmatická koncentrácia
Zvýšená enterohepatálna cirkulácia	Zvýšená biologická dostupnosť
Zvýšená hepatálna oxidácia	Zvýšenie hepatálneho klírens
Zmeny hladín plazmatických bielkovín	Zmeny farmakokinetiky medikamentov so zvýšenou väzbou na plazmatické bielkoviny
Zvýšená glomerulárna filtrácia	Urýchlenie klírens

**Tabuľka 4.** Potenciálna toxicita cytostatickej liečby pre plod podľa gestačného veku (podľa 4)

Gestačný vek (týždne)	Prebíhajúci embryonálny/fetálny vývoj	Potenciálny toxický efekt liečby
0 – 2	Implantácia, nediferencovaný mnohobunkový organizmus	Efekt „všetko alebo nič“, spontánny abort alebo normálny vývoj
3 – 12	Organogenéza	Spontánny abort, veľké kongenitálne anomálie
> 12	Intrauterinný rast a maturácia, vývoj CNS, genitálu, podnebia, zubov, očí, uší	Funkčné defekty a menšie anomálie, intrauterinná rastová retardácia predčasný pôrod, myelosupresia

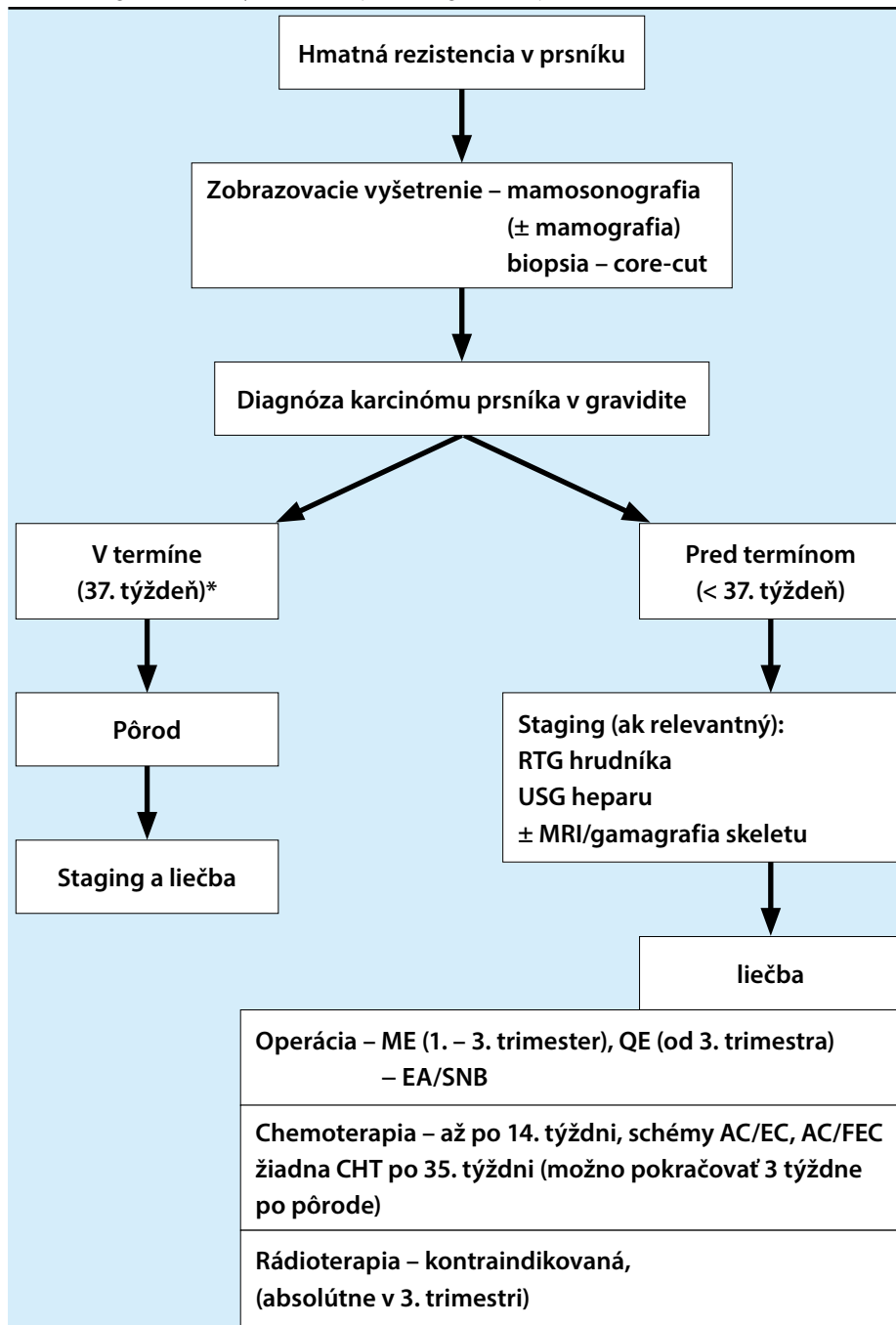
### Stanovenie diagnózy a staging

Základom stanovenia diagnózy je anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. Hoci hmatná rezistencia v prsníku počas gravidity je na 80 % benígna (adenóm, fibroadenóm, hyperplázia, lipom, hamartom, galaktokéla, absces a pod.), každá *de novo* vzniknutá lézia, ktorá perzistuje viac ako dva týždne, sa má vyšetriť. Na uľahčenie diferenciálnej diagnózy podozrivého nálezu je dôležité mať záznam o palpačnom náleze na prsníkoch optimálne spred gravidity a potom prsníky palpačne vyšetriť na začiatku každého trimestra. Vyšetrenie prsníkov počas gravidity je vzhľadom na prebiehajúce fyziologické zmeny v mliečnej žľaze náročné na interpretáciu a zaťažené vyššou falošnou pozitivitou a nižšou senzitivitou. Základom zobrazovacích vyšetrení v tomto období je mamosonografia. Mamografické vyšetrenie s abdominálnym clonením nie je kontraindikované, ale má u mladých žien limitované uplatnenie. Magnetická rezonancia je v 1. trimestri pre riziko prehrievania a vzniku kavitácií plodu kontraindikovaná,

v 2. a 3. trimestri je možná bez použitia gadolína, ktoré prechádza placentou a je pravdepodobný teratogén.

Histologické vyšetrenie podozrivej lézie v gravidnom prsníku má isté úskalia: tenkoihlová biopsia nesie riziko vysokej falošnej negativity, excízia riziko vzniku mliečnej fistuly. Zlatým štandardom stanovenia histologickej diagnózy je core cut biopsia (senzitivita 90 %).

Stagingové vyšetrenia na vylúčenie vzdialených metastáz nie sú indikované u asymptomatických pacientok so včasným štádiom (T1 – 2N0), u ostatných sa odporúča vykonať RTG snímku hrudníka s abdominálnym clonením, sonografické vyšetrenie heparu a ak je indikácia, vyšetriť skelet, voliť magnetickú rezonanciu bez gadolíniového kontrastu. Za prípustnú sa považuje aj low-dose scintigrafia skeletu (9). Pri indikovaní röntgenových zobrazovacích vyšetrení je nutné zvážiť pomer benefitu pre pacientku proti riziku pre plod z expozície žiareniu. Počas prvých dvoch týždňov gestácie je obávaným efektom dávky > 100 mGy smrť embrya (efekt

**Schéma.** Algoritmus liečby karcinómu prsníka v gravidite (podľa 9)

Vysvetlivky: CHT – chemoterapia, USG – ultrasonografia, MRI – magnetická rezonancia, ME – mastektómia, EA – exenterácia axily, SNB – biopsia sentinelových uzlín  
\*prípustné je čakať 2 – 4 týždne na maturáciu plodu

„všetko alebo nič“). Počas obdobia gestácie sa za zanedbateľné v zmysle deterministických účinkov považujú dávky do 50 mGy, od 16. týždňa do 100 mGy. Odhadované priemerné fetálne dávky radiácie vybraných zobrazovacích vyšetrení uvádza tabuľka 2.

### Liečba

Cieľom liečby gravidnej pacientky s karcinómom prsníka je vyliečenie, udržanie tehotenstva a nepoškodenie plodu. Fyziologické zmeny v tehotenstve môžu mať vplyv na účinnosť podávaných cytostatík (tabuľka 3). Neprekvapuje

nedostatok údajov o farmakokinetike a farmakodynamike cytotoxických liekov u gravidných žien (10). Potenciálnu toxicitu cytostatickej liečby pre plod ukazuje tabuľka 4.

Zásadným aspektom, ak sa usilujeme o zachovanie gravidity, je nutnosť rešpektovať fetálny vývoj, najmä jeho vulnérabilné obdobie 1. trimestra. V tomto období hrozí 17 % riziko vzniku malformácií, preto vitálna indikácia cytostatickej liečby v 1. trimestri môže byť indikáciou na terapeutický potrat (11). Do rozhodovania musí byť v plnej miere zapojená pacientka, resp. rodina pacientky. Dobré

výsledky liečby gravidných pacientok, s minimálnym rizikom pre plod, sú závislé od erudície multidisciplinárneho tímu vrátane gynekológa špecialistu na rizikovú graviditu, neonatológa a psychológa. Príkladom rôznych výsledkov liečby môžu byť dve štúdie: francúzska z roku 1999, referuje výsledky liečby 20 gravidných pacientok liečených na rôznych pracoviskách krajiny: v troch prípadoch došlo k abortu, z toho dvakrát po chemoterapii v 1. trimestri a raz po chemoterapii v 2. trimestri, 17 gravidít sa skončilo pôrodom, z nich raz bola prítomná cytopénia, raz rastová retardácia a jedno dieťa exitovalo (12). Iným príkladom je americká štúdia z MD Anderson Cancer Center v Texase, ktorá opisuje vlastné skúsenosti s liečbou 24 gravidných pacientok počas tehotenstva podľa protokolu: operácia (mastektómia a disekcia axily), následne 4 – 6 cyklov chemoterapie FEC (fluorouracil, epirubicín, cyklofosamid) a potom pôrod. Zaznamenali jeden predčasný pôrod, raz zníženú pôrodnú hmotnosť a raz prechodnú leukopéniu, žiadny abort, exitus, ani kongenitálne abnormality (13). Táto štúdia potvrdila, že komplexnú onkologickú liečbu v tehotenstve je možné realizovať s dobrými výsledkami pre pacientku a únosným rizikom pre plod.

Pri liečbe v gravidite je možné použiť všetky základné modalities liečby – chirurgickú liečbu, chemoterapiu, rádioterapiu, ich načasovanie a začlenenie do liečby však maximálne zohľadňuje prítomnosť plodu a špecifické obdobie jeho vývoja (schéma).

### Rádioterapia

Rádioterapia je kontraindikovaná v tehotenstve. Výnimkou je niekoľko renomovaných svetových rádioterapeutických pracovísk, so skúsenosťami a vybavením umožňujúcim liečbu žiarením aplikovať bezpečne v 1. a na začiatku 2. trimestra, t. j. v čase, keď je gravidný uterus dostatočne vzdialený od ožarovacieho poľa (14).

### Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je bezpečná počas celého tehotenstva. Mastektómia môže byť indikovaná počas celej gravidity, v 1. trimestri je, vzhľadom na kontraindikáciu rádioterapie, metódou voľby. V 2. a 3. trimestri je vhodný aj prsník-šetriači zákrok, s plánovaním rádioterapie po pôrode. Pri chirurgickom stagingu axily tu zostáva štandardným postupom disekcia axily. Biopsia sentinelových uzlín sa zatiaľ neodporúča, jednak z dôvodu nedostatku skúseností, jednak rizika anafylaktickej reakcie na modré farbivo (15).

## Chemoterapia a podporná liečba

O transplacentárnom transfere cytostatík a ich metabolitov sú k dispozícii údaje prevažne len zo zvieracích modelov, ktoré dokazujú, že vďaka placentárnej bariére vybavenej proteínovými pumpami (P-glykoprotein, Multidrug resistance protein, Breast cancer resistance protein) sú hladiny antracyklínov, docetaxelu, paklitaxelu, vinblastínu, cyklofosfamidu vo fetálnej krvi nízke. Liečba po 14. týždni sa všeobecne považuje za relatívne bezpečnú. Expozícia chemoterapii v tomto období nezvyšuje riziko malformácií. Vyššie je riziko rastovej retardácie plodu pripísované skôr hyponutricii a anémii matky pri chemoterapii a riziko myelosupresie, zvlášť pri podaní liečby tesne pred pôrodom. Za bezpečné cytostatiká sa pokladajú: antracyklíny (adriamycín A, epirubicín E), 5-fluorouracil (F), cyklofosfamid (C), preferované a overené sú schémy: AC, EC, FAC, FEC. Pravdepodobne bezpečné sú taxány (paklitaxel) a vinorelbín. Absolútne kontraindikovaný je metotrexát. Dávka na povrch tela sa počíta podľa aktuálnej, nie pregravidnej hmotnosti. V rámci podpornej liečby je možné použiť setrónové antiemetiká, metoklopramid aj kortikoidy (preferovať hydrokortizón a metyprednizón pred dexametazónom). Len so zvýšenou opatrnosťou a s vedomím rizika hypokalcémie plodu je možné indikovať bisfosfonáty.

## Cielená liečba

Cielená liečba je v tehotenstve kontraindikovaná. Limitované skúsenosti sú s anti-Her2 cieľovou liečbou (trastuzumab, lapatinib) v 1. trimestri sú kazuistiky prípadov ich použitia bez následkov, liečba v 2. a 3. trimestri vedie k oligo- a anhydramnionu.

## Hormónová liečba

Hormónová liečba je počas tehotenstva absolútne kontraindikovaná. Gonadoliberíny (LHRH analógy) interferujú s gestáciou a tamoxifen je známy závažný teratogén, s 20 % rizikom malformácií kraniofaciálnej oblasti a genitálu (9, 15).

## Starostlivosť o tehotenstvo a plod

Pre- a perinatálna starostlivosť pri chemoterapii je súčasťou starostlivosti o gravidnú pacientku. Pred každým cyklom liečby sa odporúča fetálnym ultrazvukom posúdiť morfológiu, ma-

turáciu a zdravie plodu. Chemoterapia sa pre riziko myelosupresie nepodáva po 35. týždni, resp. 3 – 4 týždne pred plánovaným pôrodom, z dôvodu predchádzania infekčným a krváca- vým komplikáciami z neutropénie a trombocytopenie rodičky a novorodenca. Placenta musí byť histologicky vyšetrená s cieľom vylúčiť zriedkavé prípady metastáz. Odporúča sa usilovať o vaginálny pôrod v termíne. Predčasný pôrod, z akejkoľvek príčiny, môže mať negatívny vplyv na kognitívne funkcie a emočný vývoj dieťaťa. Dojčenie je po chemoterapii a pri nej zakázané (7, 9).

Aké sú neskoré následky liečby *in utero*? Publikované práce so súbormi rádo vo desiatok subjektov sa zhodujú v tom, že skúmaná populácia detí, ktoré „absolvovali“ chemoterapiu počas gravidity matky, nevykazovala, v porovnaní s neexponovanými kontrolami, signifikantne viac kongenitálnych, neurologických, psychologických, kardiálnych, cytogenetických abnormalít, fetálna expozícia chemoterapii nebola asociovaná s poškodením prospievania a zdravia v porovnaní s bežnou populáciou, ale častejšia a s poruchou kognitívneho vývoja asociovaná je prematurita. Autori preto zdôrazňujú potrebu predchádzať iatrogénne navodeným predčasným pôrodom. (16, 17, 18).

## Záver

Karcinóm prsníka v tehotenstve je zriedkavá, na rozhodovanie extrémne náročná situácia tak pre onkologický tím, ako aj pre pacientku a jej rodinu, pretože ohrozené sú dva životy. Výsledky štúdií ukazujú, že systémová onkologická liečba v tehotenstve je možná, s výsledkami porovnateľnými s výsledkami liečby negravidných pacientok rovnakého štádia, pri správne volenom algoritme liečby bez poškodenia vývoja a prospievania detí. Otázkou budúcnosti je zaradenie nových cytostatík do liečby (taxány) miesto sentinelovej biopsie, ktoré patria k štandardom v liečbe karcinómu prsníka.

## Literatúra

1. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, et al. Breast Cancer during pregnancy. Review. *Eur J Obst Gyn Reprod Biol.* 2009;147:9-14.
2. Koren G, Carey N, Gagnon R, et al. Cancer chemotherapy and pregnancy: SOGC clinical practice guidelines. *J Obstet Gynecol Canada.* 2013;288:263-278.

3. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:302-12.
4. Pentheroudakis G. Cancer and pregnancy. *Ann Oncol.* 2008;19(5):v38-v39.
5. Azim HA, Peccatori FA. Managing cancer during pregnancy: what evidence do we have? *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121:29-34.
6. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2532-2538.
7. Azim HA Jr, Paclidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I and II. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:101-21.
8. Djuana ME, Harvell JK, Jenean O'B, et al. Genomic Signatures of Pregnancy-Associated Breast Cancer Epithelia and Stroma and their Regulation by Estrogens and Progesterone. *Horm Cancer.* 2013;4(3):140-153.
9. Amant F, Deckers S, Van Calsten K, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3158-3168.
10. Espie M, Cuvier C. Treating breast cancer during pregnancy – What can be taken safely. *Drug safety.* 1998;2(18):135-142.
11. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5:283-291.
12. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer.* 1999;86(11):2266-2272.
13. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):855-861.
14. Greskovich JF Jr, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol.* 2000;27(6):633-645.
15. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from London teaching hospitals. *J Clin Oncol.* 2005;23:4192-4197.
16. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol.* 1991;36(4):243-248.
17. 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;106:1219-1226.
18. Amant F, Van Calsten K, Halaska MJ. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13:256-264.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Radiation and Pregnancy: A Fact Sheet for Clinicians [online]. Available from: <<http://emergency.cdc.gov/radiation/prenatal-physician.asp>>.

## MUDr. Olga Szegheőová

Onkologická ambulancia,  
FN Nové Zámky  
Slovenská 11A, 940 02 Nové Zámky  
[oszegheo@gmail.com](mailto:oszegheo@gmail.com)